

Année 1963

N° 1221

THESE
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
(diplôme d'Etat)
PAR

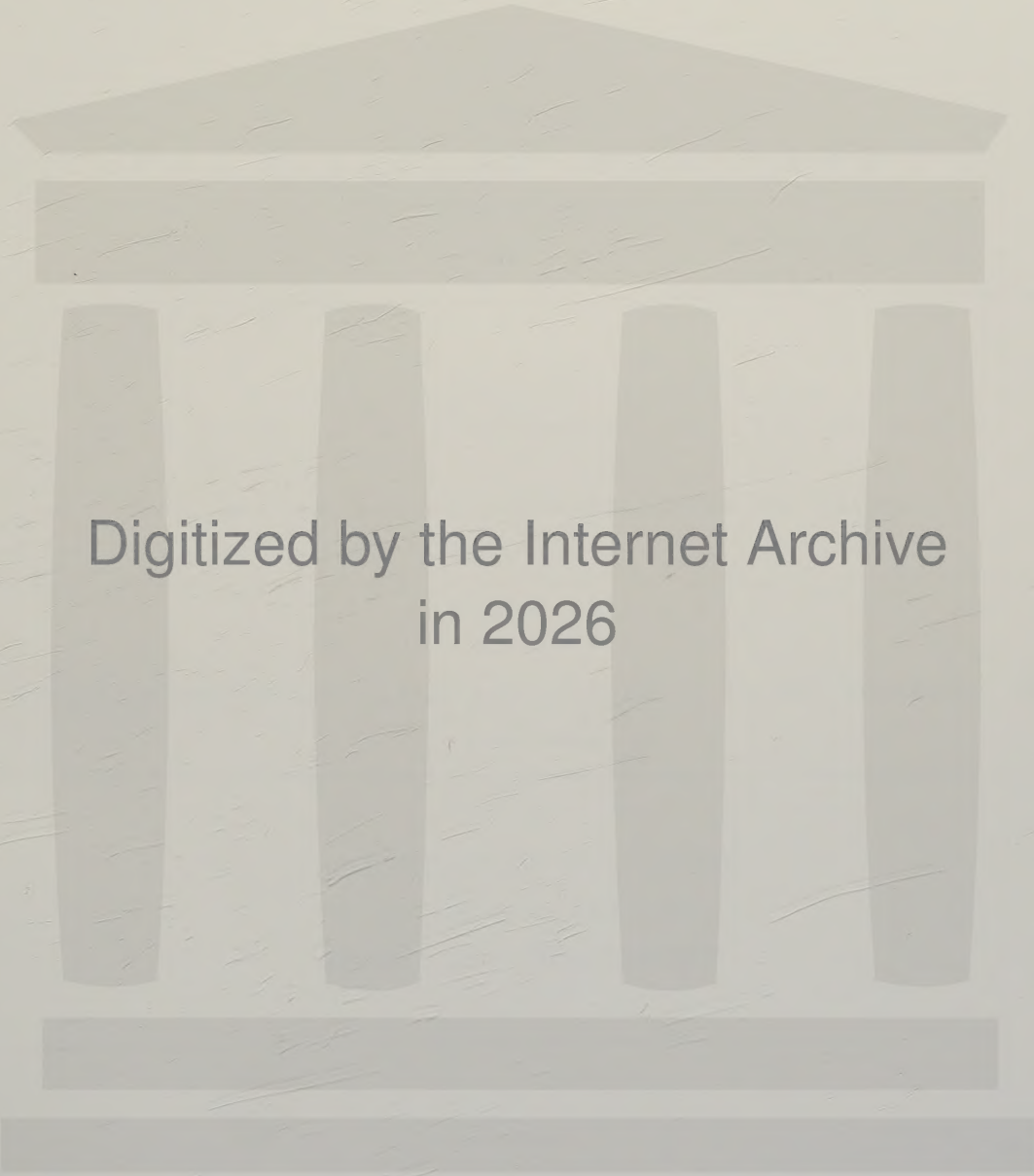
Monsieur GOUSSAULT Yves, Marie
né le 25 Mai 1938 à Fontainebleau (S. et M.)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le 13 Décembre 1963

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DU COMA HEPATIQUE
ET DE SON TRAITEMENT ,

Président : M.G. BOUDIN, Professeur.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550204_0022

Année 1963

N° 1221

THESE
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
(diplôme d'Etat)
PAR

Monsieur GOUSSAULT Yves, Marie
né le 25 Mai 1938 à Fontainebleau (S. et M.)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le 13 Décembre 1963

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DU COMA HEPATIQUE
ET DE SON TRAITEMENT

Président : M. G. BOUDIN, Professeur.



PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN	Léon BINET
	Membre de l'Institut
1er ASSESSEUR	Gaston CORDIER
2ème ASSESSEUR	Paul CASTAIGNE

I. - PROFESSEURS

1° - CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
	(JAYLE (M.F.))
Biochimie médicale	(SCHAPIRA (G.))
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine Légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)

Parasitologie	BRUMPT (L.C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N....
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P.)
Pathologie médicale	N....
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	(BINET (L.)
Physiologie et pathologie obstétricale	(BARGETON (D.)
Physique médicale	LEPAGE (F.)
	(DOGNON (A.)
Radiologie médicale	(DJOURNO (A.)
	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expéri- mentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	(DESGREZ (P.)
	(POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LEVY (Melle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLESHOHN (L.)

2° - CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker) .	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais	SOULIE (P.)
(Beaujon	LORTAT-JACOB (J.L.)
(Cochin	LEGER (L.)
(Cochin	ABOULKER (P.)
Cliniques chirurgicales (Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
(Pitié	CORDIER (G.)
(Saint-Antoine	GOSSET (J.)
(Salpêtrière	SICARD (A.)
(Tenon	OLIVIER (C.)

Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M.)	
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE D'AUBIGNE (R.)	
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART d'ALLAINES (F. d)	
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATEY (J.)	
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)	
Clinique de génétique médicale (Enfants- Malades)	LAMY (M.)	
Clinique gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)	
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)	
Clinique des maladies infectieuses (Cl. Bernard)	MOLLARET (T.)	
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)	
Clinique des maladies métaboliques	HAMBURGER (J.)	
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)	
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)	
	(Boucicaut	LENEGRE (J.)
	(Broussais	MILLIEZ (P.)
	(Cochin	JUSTIN-BESANCON (L.)
	(Cochin	BROUET (G.)
Cliniques médicales	(Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
	(Lariboisière	SEZE (S. de)
	(Pitié	DREYFUS (G.)
	(Saint-Antoine	FOURILSKY (R.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)	
Clinique médicale propédeutique (Broussais) ...	GENNES (L. de)	
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)	
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)	
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)	
Cliniques obstétricales (Baudelocque	LACOMME (M.)	
	(Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)	
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)	
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)	
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)	
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)	
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)	
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)	

Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) ..	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine) ..	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatolo- gique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

MM.

Médecine	(BOUR (H.)
	(LHERMITTE (F.)
	(PEQUIGNOT (H.)

II. - PROFESSEURS SANS CHAIRE. PROFESSEURS AGREGES
ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

MM.

Anatomie	(CABROL (C.) (COUINAUD (C.) (GILLOT (C.) (OLIVIER (G.) ((pr. s. ch.)
Anatomie pathologique	(GAUTHIER-VILLARS (Mie P) (pr. s. ch. (ABELANET (R.) (CHOMETTE (G.) (GOUYGOU (C.) M. conf. (NEZELOFF (Ch.) (ORCEL (L.) (PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	(KERN (E.) (VOURC'H (G.)
Bactériologie	(BARBIER (P.) (pr. s. ch. (CHRISTOL (D.) (LE MINOR (L.) (TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	(BAULIEU (E.) M. conf. (BOURILLON (R.) (CARTIER (P.) (DREYFUS (J-C1.) (GONNARD (P.) (KRUH (J.) (JEROME (H.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	(BOIRON (M.) (DENOIX (P.) (MATHE (G.) (SELIGMANN (M.)
Dermato-Syphiligraphie	(CIVATTE (J.) (DUPERRAT (B.)

Electro-Radiologie	LEDoux-LEBARD (G.)
	(BESSIS (M.)
Hématologie	(BILSKI-PASQUIER (G.)
	(DAUSSET (J.)
	(DUHAMEL (G.)
	(COUJARD (R.)
Histologie	(pr. s. ch.
	(MAROIS (M.)
	(RACADOT (J.)
Hydrologie	(BESANCON (F.)
	(CORNET (A.)
	(BOYER (J.)
	(pr. s. ch.
Hygiène	(BLANCHER (G.)
	(CORRE-HURST (Mme L.)
	(SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	(BASTIN (R.) pr. s. ch.
	(DUPONT (V.)
	(FOURNIER (E.)
Médecine légale	(GUENIOT (M.)
	(HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Neurologie	LEPRESLE (J.)
	(GRANJON (A.)
	(HERVET (E.)
	(LE LORIER (G.)
	(LEVY (J.)
	(MORIN (P.)
Obstétrique	(MUSSET (R.)
	(ROBey (M.)
	(SENEZE (J.)
	(SUREAU (C.)
	(THOYER-ROZAT (J.)
	(BREGEAT (P.)
Ophtalmologie	(DUBOIS (A.)
	(SARAUX (H.)

Orthopédie	(JUDET (R.)
	(MEARY (R.)
	(POSTEL (M.)
	(RAMADIER (J.)
Oto-rhino-laryngologie	(DEBAIN (J.)
	(PIALOUX (P.)
Parasitologie	(GOLVAN (Y.)
	(LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale	(BARCAT (J.)
	(BINET (J-P.)
	(CERBONNET (G.)
	(CHATELIN (C.L.)
	(DUBOST (CH.)
	(DUBOST (CL.)
	(FAUREL (J.)
	(FLABEAU (F.)
	(GABRAY (M.)
	(GARNIER (H.)
Pathologie chirurgicale	(GAUDART-d'ALLAINES) (Cl. de)
	(GERMAIN (A.)
	(LATASTE (J.)
	(LOYGUE (J.)
	(MERCADIER (M.)
	(NATALI (J.)
	(PELLERIN (D.)
	(PERROTIN (J.)
	(ROBERT (H.)
	(THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	(BENHAMCU (J-P.)
	(BERTHAUX (P.)
	(BOIVIN (P.)
	(CROSNIER (J.)
	(HARTMANN (L.)
	(LOEPPER (J.) pr.s.ch.
	(MAURICE (J.)
	(MIKOL (Cl.)
	(RICHT (G.)

	(AUSSANNAIRE (M.)
	(BOUVIER (J.)
	(BOUVRAIN (Y.)
	(BRICAIRE (H.)
	(BRISSAUD (H.)
	(BROCARD (H.)
	(BUGE (A.)
	(CATINAT (J.)
	(CHRETIEN (J.)
	(COBLENTZ (B.)
	(CONTAMIN (F.)
	(COURRY (C.)
Pathologie médicale	(ETIENNE (J=P.)
	(FREZAL (J.)
	(FRITEL (D.)
	(HENNEQUET (A.)
	(HIMBERT (J.)
	(HOUSSET (E.)
	(LAROCHE (Cl.)
	(LESOBRE (R.)
	(LEVEQUE (B.)
	(MACREZ (C.)
	(MOREAU (L.)
	(NICK (J.)
	(ROYER (P.)
	(TOURNEUR (R.)
	(WOLFROMM (R.)
	(LAFOURCADE (J.)
	(LEPERCQ (G.)
	(MANDE (R.)
Pédiatrie puériculture	(MOZZICONACCI (P.)
	(POLONIVSKI (C.)
	(ROSSIER (A.)
	(VIALATTE (J.)
	(BOISSIER (J.)
Pharmacologie	(LECHAT (P.)
	(BARRES (G.)
	(DEJOURS (P.) pr.s.ch.
	(DURAND (J.)
Physiologie	(GIRARD M. conf.
	(HUGELIN (A.)
	(SCHERRER (J.)

	(CHANIEUR (J.)
	(GOUGEROT (L.) pr.s.ch.
	(M. conf.
Physique médicale	(GREMY (F.) M. conf.
	(MILHAUD (G.)
	(PELLERIN (P.)
	(ROUCAYROL (J-C1.)
	(TUBIANA (M.) M. conf.
	(KREIS (B.)
Pneumo-phtisiologie	(MEYER (A.)
	(RENAULT (P.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
	(DENIKER (P.)
Psychiatrie infantile	(DUCHER (D.)
	(FLAVIGNY (H.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.) pr.s.ch
	(CERNEA (P.)
	(CHAPUT (Mme A.)
Stomatologie	(m. c. agr.
	(GRELLET (M.)
	(CHASSAGNE (P.)
Thérapeutique	(MARCHE (J.)
	(AUVERT (J.)
Urologie	(MOULONGUET (A.)
	(QUENU (L.)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent

Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J-M.)
Clinique médicale	(PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	(CRASSET (J.) MAYER (M.)
Clinique ophtalmologique	(DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES
ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) pr.s.ch.

V. - CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE (BOLTANSKI (E.)
(LAUNAY (C.)

Secrétaire Général de la faculté M. LENA (J.)
 Secrétaire Principal Melle CHAINTREUIL (G.)
 Conservateur en Chef de la Bibliothèque,
 Conservateur du Musée d'Histoire de la
 Médecine M. le Dr HAHN (A.)
 (Melles DUMAITRE (P.)
 Conservateurs (" LE NOIR (G.)
 (" QUIEVREUX (E.)
 (Mmes CONTET (J.)
 Bibliothécaires (" FORGET (F.)
 (Melle LAURENT (H.)

Par délibération, en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole
 a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui
 seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs
 auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni
 improbation.

A tous les miens.

A tous mes amis.

A Monsieur le Professeur G. BOUDIN

Professeur de pathologie et thérapeutique générales

qui m'a fait le grand honneur d'accepter la présidence

de cette thèse.

A Monsieur le Professeur J. CAROLI

qui m'a confié le sujet de cette thèse.

En témoignage de mon respectueux dévouement
et en remerciement pour son enseignement lors
des six mois passés dans son service.

A Madame LEMONNIER dont les précieux conseils
m'ont grandement aidé dans la rédaction de ce
travail.

A Mademoiselle le Docteur MASSON grâce à qui

l'étude électro-encéphalographique a pu être

réalisée.

A nos Maîtres dans les Hôpitaux :

Monsieur le Professeur E. BERNARD

Monsieur le Docteur M. PESTEL

Monsieur le Docteur A. GERBEAUX

Monsieur le Professeur R. SUZOR

Monsieur le Professeur J. CATHALA.

INTRODUCTION

Le sujet de cette thèse est une étude comparative des différents produits utilisés jusqu'alors dans le traitement des cas d'hyperammoniémies au cours de l'encéphalopathie hépatique, et d'un nouveau produit chimique original essayé dans le service de Monsieur le Professeur J. CAROLI : l'orotate de lysine.

Le problème de l'accumulation dans le sang de l'ammoniac au cours du coma hépatique, est capital. Il nous a paru indispensable de faire un bref rappel clinique et d'exposer les différentes conceptions physio-pathologiques de cette affection afin de justifier l'importance de l'hyperammoniémie et de sa thérapeutique.

RAPPEL CLINIQUE DU COMA HEPATIQUE

Il est bien connu que des troubles neuro-psychiques graves pouvant aller jusqu'au coma, peuvent apparaître au cours de l'évolution des cirrhoses, des ictères graves et même des steatoses hépatiques.

Cliniquement, il s'agit de troubles non systématisés et le diagnostic différentiel de cette affection se pose avec une encéphalopathie de WERNICKE (9), un pré-délirium, un coma hyponatrémique ou hypokaliémique (9) ou les troubles dus à un traitement corticoïde.

I - MANIFESTATIONS CLINIQUES

Schématiquement on peut distinguer trois stades évolutifs (4) :

1er stade Conscience normale

Troubles neurologiques :

- . Le plus fréquent est le flapping-tremor (tremblement caractéristique des extrémités) rencontré dans 77 % des cas (4)
- . Troubles du tonus musculaire à type d'hypertonie
- . On trouve aussi : phénomène de la roue dentée ou un signe de Babinski (4).

2ème stade Troubles du comportement (9)

- . Obscurcissement progressif de la conscience (4-9)
- . Obnubilation, torpeur, mais aussi agressivité
- . Désorientation temporo-spatiale.

Ces manifestations sont instables et varient d'un jour à l'autre, surtout au niveau de la conscience (4-9).

3ème stade Coma

Il faut aussi signaler un signe important et fréquent : le faetor hepaticus, odeur particulière de l'haleine (9).

Les stades 2 et 3 ne sont pas forcément atteints au cours de l'évolution.

II - MANIFESTATIONS ELECTRO-ENCEPHALOGRAPHIQUES

Ses signes objectifs sont les plus précoces et les plus fidèles (50). Les nomenclatures sont nombreuses selon les auteurs. On peut distinguer 6 stades (Melle MASSON -4-).

- A - Tracé légèrement ralenti ou instable
- B - Tracé ralenti. Ondes θ
- C - Rythme θ de base, plus un rythme Δ intermittent, monomorphe ou non et quelques pointes lentes bi ou tri-phasiques
- D - Rythme Δ monomorphe dominant avec pointes lentes bi ou tri-phasiques
- E - Anomalies précédentes continues. Réactivité nulle
- F - Adjonction de pointe-ondes épileptiformes.

La corrélation est satisfaisante entre l'importance des anomalies E.E.G. et le degré dinique de l'encéphalopathie avec cependant décalage chronologique, les signes E.E.G. apparaissant avant les signes cliniques (4).

III - MANIFESTATIONS BIOLOGIQUES

- Il y a diminution du flux sanguin cérébral avec diminution de l'utilisation de l'oxygène (24)
- Diminution de la pression artérielle cérébrale (15-24)
- Il existe une augmentation de la pyruvicémie (17-19-52) qui ne serait pas due à la diminution de la vitamine BI ou de sa phosphorylase (24). Il y a des troubles de la pyruvique oxydase et de la décarboxylation oxydative des acides cétoniques.

- Augmentation de l'acide α céto-glutarique du sang
(5-17-19-24-52)

- Enfin, présence d'une hyperammoniémie artérielle et veineuse (4-5).

"Il existe une corrélation grossière entre le degré de l'encéphalopathie et le taux de l'ammoniémie. Chez un même cirrhotique l'ammoniémie nous a paru assez généralement suivre les fluctuations de l'état clinique ...

Il n'existe qu'une corrélation très grossière entre le taux de l'ammoniémie et les anomalies de l'E.E.G." (BENHAMOU & coll.).

En effet il existe des hyperammoniémies sans signes neuro-psychiques, et réciproquement.

"La valeur diagnostique de l'ammoniémie n'est cependant pas négligeable : chez un cirrhotique atteint de troubles neuro-psychiques, une hyperammoniémie représente un argument en faveur du diagnostic d'encéphalopathie ; une ammoniémie strictement normale un argument contre ce diagnostic, sans toutefois permettre de l'exclure complètement" (BENHAMOU & coll.).

IV - Il existe un certain nombre de causes favorisant le coma chez les malades porteurs d'un hépatopathie.

- L'anémie, d'après STAHL & coll. semble être la plus importante. STAHL rapporte un cas d'épreuve d'hyperammoniémie provoquée ayant entraîné un coma chez un cirrhotique anémique.

- Des désordres électrolytiques et en particulier une alcalose et une hypokaliémie (STAHL, BAERTL et coll.) qui augmente l'ammoniogénèse rénale.

V - Quant aux causes déclenchantes du coma, elles sont bien connues.

- La plus fréquente est l'hémorragie digestive. Elle réunit toutes les conditions pour entraîner un coma (4-14-38-50).
 - . Anémie
 - . Etat de choc
 - . Production importante d'ammoniac par le tube digestif.
- Régime Hyperprotidique (4-38).
- Infection intercurrentes (9-4-14).
 - . Intestinale en particulier avec diarrhée
 - . Cholecystite.
- Médications diurétiques :
 - . Chlorure d'ammonium (40-41)
 - . Acétazolamide, chlorothiazide (I-4-52) qui entraînent des désordres électrolytiques en particulier une hypokaliémie
 - . Spirolactone (9-50).
- Médications calmantes
 - . Morphine (38-41)
 - . Barbituriques (4-9).
- Thrombose brusque de la veine porte (9)
- Ponction d'ascite (38-41-50)
- Suites opératoires quelconques (9-38-41).

PHYSIO-PATHOLOGIE

THEORIE AMMONIACALE DU COMA

Nous avons vu en effet l'existence d'une hyperammoniémie au cours du coma hépatique.

I - Quel est le mécanisme de cette hyperammoniémie ?

A - Normalement - L'ammoniac est formé dans le tube digestif par action enzymatique des bactéries sur les protéines alimentaires. L'ammoniac est drainé vers le foie par la veine porte. L'ammoniémie porte est très élevée. (3)

Dans le foie, l'ammoniac est métabolisé. Il y a formation d'urée par le cycle de KREBS-HENSELEIT.

Il y a aussi une régulation périphérique :

- . Ammoniogénèse rénale (3-35) par désamidation de la glutamine, augmentée par une hypokaliémie (1)
- . Soustraction de l'ammoniac sanguin par le muscle et le cerveau (3-6).

La résultante en est une ammoniémie artérielle un peu plus élevée que l'ammoniémie veineuse avec des taux très bas (3).

B - En cas de lésion hépatique

a) Il y a souvent formation accrue d'ammoniac dans l'intestin.

Il existe en effet une augmentation des bactéries intestinales chez les cirrhotiques. Donc un régime hyperprotidique ou une hémorragie intestinale entraîneront une augmentation de l'ammoniogénèse (9-10).

b) L'ammoniac intestinal passe à un taux élevé dans la circulation générale. Ceci peut se faire par deux mécanismes (3-9-34-35-39-50).

- 1) Une insuffisance hépatique grave entraîne une diminution de l'uréogénèse. Expérimentalement le taux d'urée diminue quand 80 à 90 % du foie est enlevé.
- 2) L'existence d'anastomoses porto-caves spontanées. Le sang portal gagne directement la circulation périphérique sans passer par le foie. Il est probable que les deux mécanismes sont toujours en cause car les anastomoses porto-caves entraînent un dysfonctionnement hépatique par diminution du flux sanguin intra-hépatique. De plus, les comas sont rares dans les anastomoses porto-caves chirurgicales chez des sujets à foie sain (36).

II - Comment l'hyperammoniémie entraîne-t-elle des troubles neuro-psychiques ?

- A - Un certain nombre d'arguments expérimentaux et cliniques montre la toxicité de l'ammoniac pour le système nerveux.
- a) L'administration de composés ammoniacaux chez des cirrhotiques peut donner des troubles pouvant aller jusqu'au coma (22-33-35-50).
 - b) Un régime hyperprotidique, comme une hémorragie digestive, qui sont tous les deux générateurs d'ammoniac, sont comatogènes.
 - c) Expérimentalement l'ammoniac est toxique pour le système nerveux du rat et du chien (21-55).
- B - Action de l'ammoniac au niveau de la cellule nerveuse.

- 1) La théorie la plus admise est la séduisante théorie des BESSMAN.

L'ammoniac apporté par le sang s'unit à l'acide α céto-glutarique du cerveau pour donner l'acide glutamique qui lui-même donne avec l'ammoniac la glutamine. Il en résulte un épuisement de l'acide α céto-glutarique. Comme cet acide fait partie du cycle citrique de KREBS, il y a ralentissement sinon blocage du cycle

entraînant une diminution de la consommation d'oxygène et du métabolisme intermédiaire, conséquences qui conduisent au coma.

De nombreux arguments biologiques sont en faveur de cette théorie :

- . Diminution de l'acide α céto-glutarique du cerveau au cours de l'intoxication par les sels d'ammonium (5-15).
- . Augmentation de l'acide glutamique quittant le cerveau (5).
- . Augmentation de la glutamine dans le cerveau (15-21-36). Elle est aussi élevée dans le sang et surtout dans le L.C.R. Ce fait serait pathognomonique du coma hépatique (17-27).

Mais pourquoi, alors, puisqu'il s'agit d'un phénomène général, seul le système nerveux donne-t-il des signes d'intoxication ?

LIEBER et LEFFEVRE proposent une explication satisfaisante :

Le système nerveux est plus sensible que tout autre à l'intoxication (6). En effet, il y a augmentation des acides α cétoniques du sang. Il existe donc un trouble du métabolisme des glucides. Or les cellules nerveuses sont imperméables aux acides (en particulier α cétonique 5-3-27). Il y a donc épuisement des réserves glucidiques des cellules nerveuses qui sont incapables de se recharger en acide α céto-glutarique.

- 2) La fixation de l'ion NH_4^+ par le cerveau est minime. Il semble que la barrière cellulaire est perméable à NH_3 et non à l'ion NH_4^+ (3-36-54). Le pH sanguin a une grande influence sur le rapport $\frac{\text{NH}_3}{\text{NH}_4}$ et quand le pH augmente, la quantité de NH_3 augmente et pénètre à l'intérieur des cellules.

Ceci peut expliquer la toxicité plus grande des sels d'ammonium à pH élevé (55) et le rôle aggravant de l'alcalose (3-9-54).

- 3) Enfin on peut imaginer que l'ammoniac inhibe un système indispensable au fonctionnement cérébral. L'acétylcholine cérébrale serait diminuée par intoxication ammoniacale (15).

III - Insuffisance de la théorie ammoniacale

A - Comme nous l'avons déjà signalé, il existe, dans 10 % des cas environ, des comas d'origine franchement hépatique avec une ammoniémie normale (9-22). De même il existe des hyperammoniémies très importantes sans coma. La corrélation entre le taux de l'ammoniémie et l'intensité des troubles neuro-psychiques est très discutée et discutable. (9-24-34-41-42). Il semble que les taux artériels de l'ammoniémie suivent mieux l'état clinique que les variations veineuses (6-9-35-50).

La corrélation entre les troubles E.E.G. et l'ammoniémie paraît meilleure et présente un décalage chronologique de 2 heures environ (50).

Certains auteurs ont essayé d'expliquer cette corrélation grossière par l'action du pH sanguin sur la pénétration de NH_3 dans les cellules nerveuses, comme nous l'avons déjà dit (3).

Or l'alcalose, due à une hyperpnée, est fréquente au cours des comas hépatiques. Cet argument est loin d'être décisif.

Chez les animaux hépatectomisés, la concentration de l'ammoniac dans le sang et le L.C.R. n'est pas en corrélation avec l'apparition du coma.

B - La diminution de la consommation d'oxygène par le cerveau n'est pas en rapport avec le taux de l'ammoniémie. Cet argument lui non plus ne permet pas d'éliminer l'influence de l'ammoniac. En effet, cette diminution peut être due à d'autres causes qui peuvent expliquer la dispersion entre l'ammoniémie et la consommation d'oxygène (24).

- Détérioration du cerveau par intoxication alcoolique
- Variation physiologique et personnelle de consommation d'oxygène, en particulier due à l'âge.

On sait que le taux d'utilisation d'oxygène peut diminuer sans entraîner de troubles neuro-psychiques.

Il y a donc une tolérance personnelle (24).

- Les réactions oxydatives seraient diminuées par insuffisance hépatique. Ce fait peut suffire à expliquer la diminution de consommation d'oxygène sans entraîner de troubles (24).

IV - En conclusion

Quels sont les faits certains ?

L'ammoniac a une place importante et l'hyperammoniémie reste un excellent signe biologique du coma hépatique (14-35).

Mais le coma hépatique ne peut pas être considéré exclusivement comme une intoxication ammoniacale (14-24).

L'autre fait qui corrobore cette opinion est le résultat variable et contradictoire des médications anti-ammoniacales, type acide glutamique ou argine (15).

Il existe donc certainement d'autres facteurs responsables. Malheureusement à l'heure actuelle ils sont mal ou même inconnus.

On peut donc envisager d'autres hypothèses qui peuvent expliquer ou compléter le mécanisme du coma hépatique.

AUTRES HYPOTHESES PHYSIO-PATHOLOGIQUES

L'ammoniac ne joue alors qu'un rôle secondaire.

I - De toutes façons il existe des troubles du métabolisme intermédiaire et des réactions oxydatives en particulier, primaires ou secondaires à l'hyperammoniémie.

Il existe en effet une augmentation dans le sang des acides pyruvique et α céto-glutarique.

a) SUMMERSKIL & coll. admettent que cette augmentation est secondaire à l'hyperammoniémie car ils l'observent par administration de sels d'ammonium.

b) FAZEKAS et DE SHEPPER émettent l'hypothèse suivante :

- Il y a d'abord une bonne corrélation entre les taux des acides cétoniques et la clinique : les taux les plus élevés accompagnent les comas hépatiques.

Contrairement à SUMMERSKIL, ils trouvent que ces acides n'augmentent pas après intoxication par des sels d'ammonium. Ils en déduisent que cette augmentation est indépendante de l'ammoniémie. Toute atteinte du foie donnera une augmentation de ces deux acides. Il s'agirait d'un phénomène aspécifique. De plus SUMMERSKIL lui-même constate que le métabolisme de cultures de tissu cérébral en milieu glucosé n'est pas perturbé par de hautes concentrations de chlorure d'ammonium dans le milieu.

Il s'agirait donc d'une diminution de la décarboxylation oxydative des acides cétoniques (corroborée par la diminution de consommation d'oxygène par le cerveau).

- Il y aurait blocage du cycle citrique de KREBS (Il existe en effet une augmentation de l'excrétion urinaire des acides du cycle de KREBS (15) et donc diminution de la production d'A.T.P. qui est la principale source d'énergie de l'organisme. Cette diminution d'énergie peut suffire

à expliquer les troubles neuro-psychiques du coma hépatique (42).

En effet, le métabolisme cérébral ne jouit pas d'une grande autonomie et fait appel à un large apport d'hydrates de carbone qui sont métabolisés normalement par le cycle de KREBS.

De plus bon nombre de co-facteurs et d'enzymes de la décarboxylation oxydative relève d'un métabolisme hépatique normal (19). L'acide lipoïque serait diminué et l'oxydo-réduction du système D.P.N.-D.P.N.H.- défailante.

- Pour terminer la réaction acide glutamique + ammoniac $\longrightarrow$ glutamine nécessite de l'A.T.P. (5-17). Comme l'A.T.P. est diminué, cette réaction ne se fait plus, ce qui entraîne une hyperammoniémie. Ceci explique aussi l'échec de la thérapeutique par l'acide glutamique.

II - Pour certains auteurs, l'hyperammoniémie serait d'origine cérébrale elle-même (15).

Il y aurait une autolyse cellulaire importante. L'ammoniac ne viendrait pas de la désamination de petites molécules comme la glutamine, mais d'une protéolyse qui donnerait des produits toxiques et des composés azotés qui ne sont pas désaminés par le foie, d'où une augmentation de l'amino-acidurie observée au cours des affections hépatiques (15-17).

De même quand on traite les hyperammoniémies par dialyse, on retire de l'organisme une grande quantité d'ammoniac. Or l'ammoniémie artérielle diminue peu, malgré l'amélioration clinique (15).

III - Il pourrait s'agir aussi de l'action toxique de produits non métabolisés par le foie ou le shuntant (3-41).

- Le rôle d'acides aminés a été envisagé (14). Il est certain que la méthionine détermine des troubles neuro-psychiques chez des cirrhotiques sans élévation de l'ammoniémie (3-15-35-51). Le facteur hepaticus serait d'ailleurs dû au méthyl-mercaptan, produit dérivé de la méthionine.
- Il y a augmentation de la tyrosine et de la phényl-alanine dans le sang au cours d'affections hépatiques et dans le cerveau de chiens hépatectomisés (15). Mais la corrélation avec des troubles neuro-psychiques n'est pas bonne.
- Le tryptophane est aussi augmenté et le noyau indole diminue la consommation d'oxygène par le cerveau en inhibant les processus oxydatifs (3-15).
- Le rôle toxique d'amines a été aussi incriminé, mais il n'y a pas eu de confirmation (51).

IV - Enfin on peut imaginer le déficit dans la synthèse hépatique d'une ou plusieurs substances indispensables au fonctionnement normal du cerveau (3).

- Des expériences sur des cerveaux de chats perfusés montrent que la survie de ces cerveaux est maintenue par insertion d'un foie dans la perfusion, alors que la survie est courte sans foie (17). Des perfusions de cytidine et d'uridine auraient la même action sur la survie que l'insertion du foie (26). Mais des recherches cliniques n'ont pas confirmé ces résultats (49).
- Le rôle de troubles du métabolisme de la sérotonine a été envisagé car on a constaté que des perfusions de 5-OH-Tryptophane corrigent les anomalies E.E.G. (3-15). Cette éventualité n'a pas été non plus confirmée.
- Enfin, on a suggéré le rôle de l'acide γ amino-butérique (15).



"La signification de cet enzyme est la destinée ultérieure de l'acide γ amino-butyrique ne sont pas encore précisées, mais sont certainement en rapport avec le fonctionnement de la cellule nerveuse" (POLONOVSKI).

V - Troubles électrolytiques en particulier hypokaliémie (I).

CONCLUSION

Toutes ces hypothèses et arguments cliniques et biologiques contradictoires posent un problème pathogénique qui peut être résolu par une conception dualiste du coma hépatique, conception admise par de nombreux auteurs (9-14-22-35-51), et M. le Professeur J. CAROLI.

Il existerait schématiquement deux types physio-pathologiques de coma hépatique :

I - Le coma hépatique pur dû à une défaillance cellulaire terminale. Toutes les fonctions hépatiques sont effondrées.

- souvent ictère
- oedèmes, ascite
- prothrombine basse
- hypoprotéinémie.

Dans ce contexte clinique dramatique, le rôle de l'ammoniac devient alors secondaire et il est bien certain que le coma n'est plus dû essentiellement à une intoxication ammoniacale. D'ailleurs, l'ammoniémie est très variable au cours de ces épisodes, normale, basse ou élevée.

Il devient alors évident que l'évolution est inexorable et tout traitement inefficace et illusoire, en particulier les thérapeutiques anti-ammoniacales (34).

II - Le coma par intoxication ammoniacale pure (coma exogène de Mc DERMOTT). Il est dû à une élévation importante de l'ammoniémie portale par hémorragie intestinale ou régime hyperprotidique. L'ammoniac passe dans la circulation générale par les shunts hépatiques.

Ce coma est en général spontanément réversible dès que la cause déclenchante est stoppée et il est accessible aux traitements anti-ammoniacaux que nous envisagerons dans le chapitre suivant.

- 0 -

TRAITEMENT

Nous envisagerons les différents traitements du coma hépatique qui sont tous axés sur l'hyperammoniémie. Il y aura donc obligatoirement un certain nombre d'échecs, puisque nous avons vu que le coma hépatique n'est pas uniquement dû à l'intoxication ammoniacale.

Nous verrons rapidement les différentes mesures à prendre lors d'une encéphalopathie hépatique et plus en détail les quelques substances anti-ammoniacales.

I - Il faut tout d'abord supprimer tous les médicaments favorisant le coma :

- barbituriques, morphine et dérivés
- diurétiques mercuriels et sulfamidés
- méthionine
- sels d'ammonium.

II - Un point très important est la mise en route d'un régime hypoprotidique avec surveillance soigneuse. Suppression évidente de tout hydrolysat de protéines.

III - Ensuite il faut corriger les troubles électrolytiques, en particulier surveiller la Kaliémie, puisque nous avons vu que sa chute peut entraîner une augmentation de l'ammoniogénèse rénale. La correction du pH par médications acidifiantes a été tentée mais sans résultats bien probants.

IV - Enfin toutes les mesures d'hygiène désirables avec bon nursing, et l'éventuel traitement des complications : hémorragies digestives, etc....

V - Médications anti-amoniacaies

Le premier niveau où l'on peut agir est l'intestin.

- a) Nous avons déjà vu l'importance du régime hypoprotidique.
- b) Des lavements intestinaux surtout après hémorragie peuvent être utiles.
- c) Antibiotiques oraux

Puisque l'ammoniogénese intestinale très importante est due à l'action enzymatique des bactéries sur les protéines, l'urée ou le sang, il est de toute première importance de prescrire des antibiotiques à action intestinale.

De nombreux produits ont été étudiés : tétracyclines, colimycine, kanamycine.

Le plus adapté semble la néomycine qui a donné d'excellents résultats. Nous allons voir deux expérimentations de ce produit.

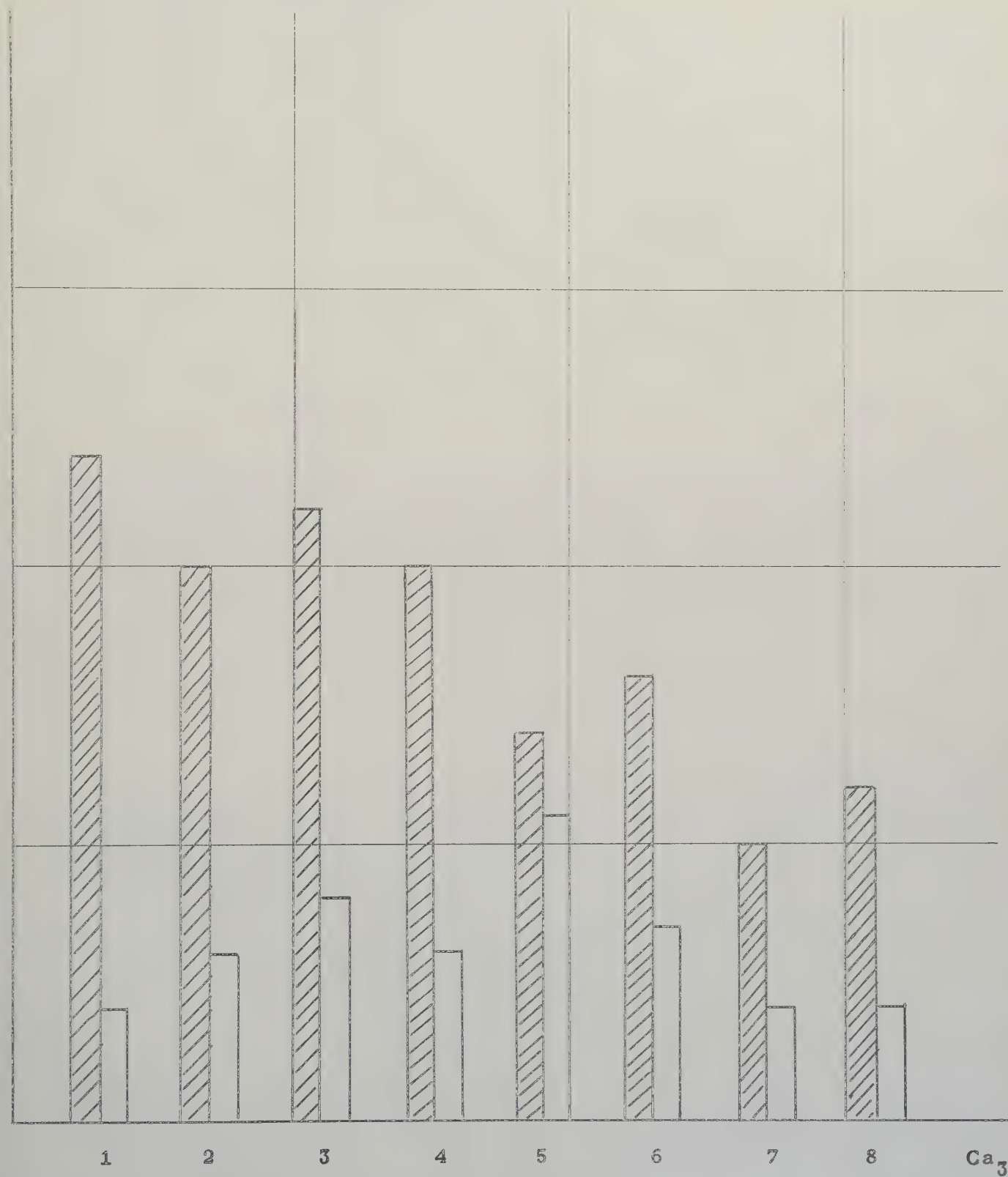
I - Etude de DAWSON & coll.

A - Traitement de 8 encéphalopathies porto-caves avec hyperammoniémie chronique.

Administration de 4 à 10 grammes de néomycine par jour en plus du traitement : régime hypoprotidique, sang si besoin, etc...

L'ammoniémie artérielle est mesurée.

Ces résultats sont obtenus en moins d'une semaine de traitement. L'amélioration clinique est maintenue tant que le traitement est institué, avec cependant une légère augmentation secondaire de l'ammoniémie.



Ammoniemie avant Neomycine



Ammoniemie après Neomycine

R - Traitement de 12 comas hépatiques par les mêmes prescriptions. Chez 2 malades, une diarrhée importante a fait arrêter la néomycine. 6 malades sont améliorés au point de vue psychique. Tous les cirrhotiques (11 malades meurent dans un délai de deux jours à quatre mois après l'institution du traitement). Les ammoniémies n'ont pas été étudiées chez ces malades.

II - Etude de FISCHER et FALON

Traitement de 11 malades avec cirrhose hépatique au cours de 12 épisodes.

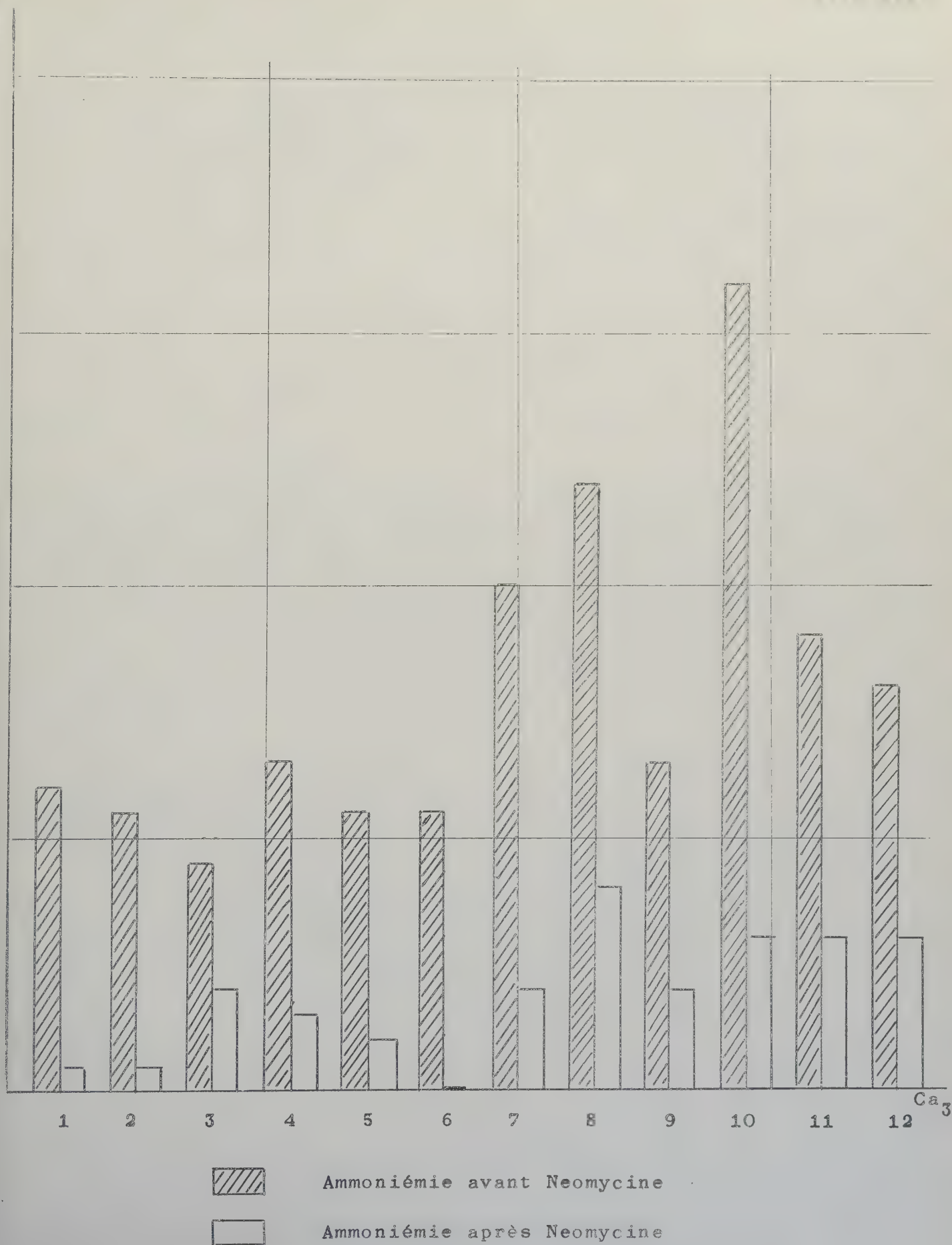
A - 8 malades ne présentent pas de manifestations neurologiques mais sont cependant hyperammoniémiques. Ils reçoivent 12 grammes de néomycine par jour et quelquefois 8 pendant une semaine. L'ammoniémie veineuse est mesurée. La normale chez ces auteurs est 30 γ %.

B - Trois malades (4 épisodes) ont des troubles neuro-psychiques. Ils reçoivent 12 grammes de néomycine par jour.

III - La néomycine donne donc d'excellents résultats en abaissant l'ammoniémie de façon spectaculaire (sauf un cas de DAWSON) et durable.

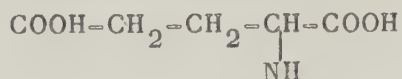
Elle ne traverse pratiquement pas la barrière intestinale et les concentrations sanguines sont très basses. Les risques d'atteinte rénale sont donc extrêmement faibles.

De plus son administration est facile et peut-être pratiquée en traitement ambulatoire. Malheureusement son prix de revient est élevé.

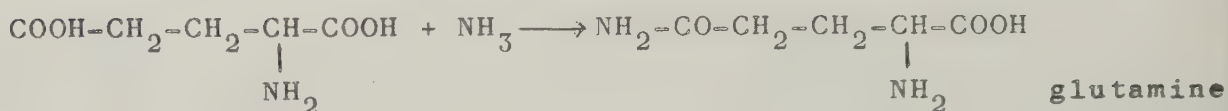


d) Médications métaboliques

Elles agissent théoriquement au niveau cellulaire hépatique ou éventuellement cérébral.

1) Acide glutamique

Il a été proposé par WALSHE pour des raisons évidentes:



Il est utilisé en perfusion de glutamate de calcium, de magnésium ou même de sodium (!!) à la dose de 20 à 40 grammes.

Les grands espoirs fondés sur ce produit ont été vite déçus, car il fait baisser quelquefois l'ammoniémie, mais les améliorations cliniques sont rares. On peut expliquer l'échec de l'acide glutamique par trois raisons :

- La réaction ci-dessus nécessite la présence d'A.T.P.
Si donc on estime que le coma est dû à une diminution d'A.T.P. il n'y en aura sûrement plus pour effectuer cette réaction
- Les cellules cérébrales sont imperméables aux acides.
Donc l'acide glutamique (comme les autres acides essayés dans ce but thérapeutique) n'agit pas au niveau du cerveau.
- On estime que l'acide glutamique agit en formant la glutamine (et ceci n'a pas été toujours retrouvé). Or SCHWARZMANN provoque une hyper ammoniémie chez des cirrhotiques par perfusion de glutamine. Ce phénomène serait probablement d'origine rénale.

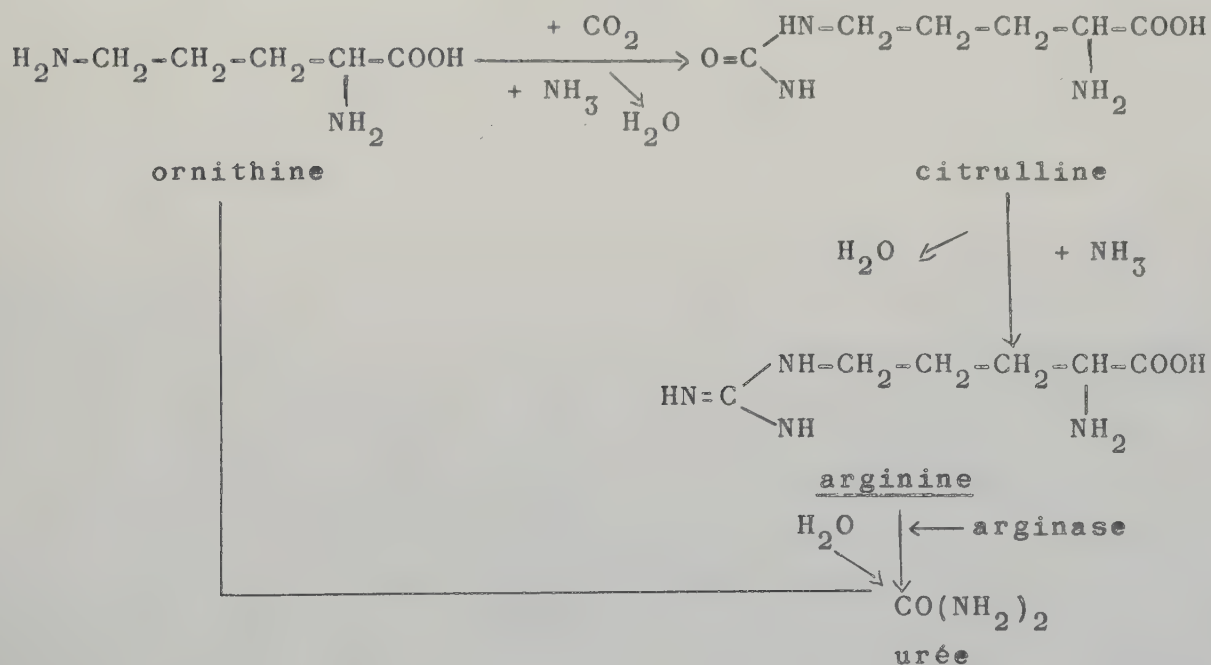
2) Acide aspartique

Il agirait en stimulant le cycle de l'uréogénèse et le cycle citrique de KREBS. Il fixe aussi l'ammoniac pour donner l'asparagine.

Les résultats peu encourageants obtenus peuvent être aussi expliqués par les arguments cités plus haut.

3) L'acide thioctique, co-facteur de décarboxylation des acides α cétoniques, n'a pas non plus remporté l'unanimité.4) L'ARGININE

Elle agit par un autre mécanisme. Elle stimule le cycle de l'uréogénèse et l'élimination de l'ammoniac sous forme d'urée.



Il faut donc encore suffisamment de parenchyme hépatique fonctionnel. Cette condition est en général remplie car expérimentalement il est prouvé qu'il faut enlever 80 à 90 % du foie pour que l'urée sanguine commence à diminuer.

Son action protectrice contre l'intoxication ammoniacale a été démontrée chez le rat.

Chez l'homme, l'argine diminue nettement l'ammoniémie avec une élévation parallèle de l'urée sanguine. Mais il ne s'agit que d'une action transitoire.

Les résultats cliniques sont très variables selon les auteurs. Son action est donc très discutée.

Nous allons étudier ces résultats plus en détail à travers quelques expérimentations.

I - Expérimentation pratiquée dans le service de M. le Professeur J. CAROLI par M. G. PEQUIGNOT.

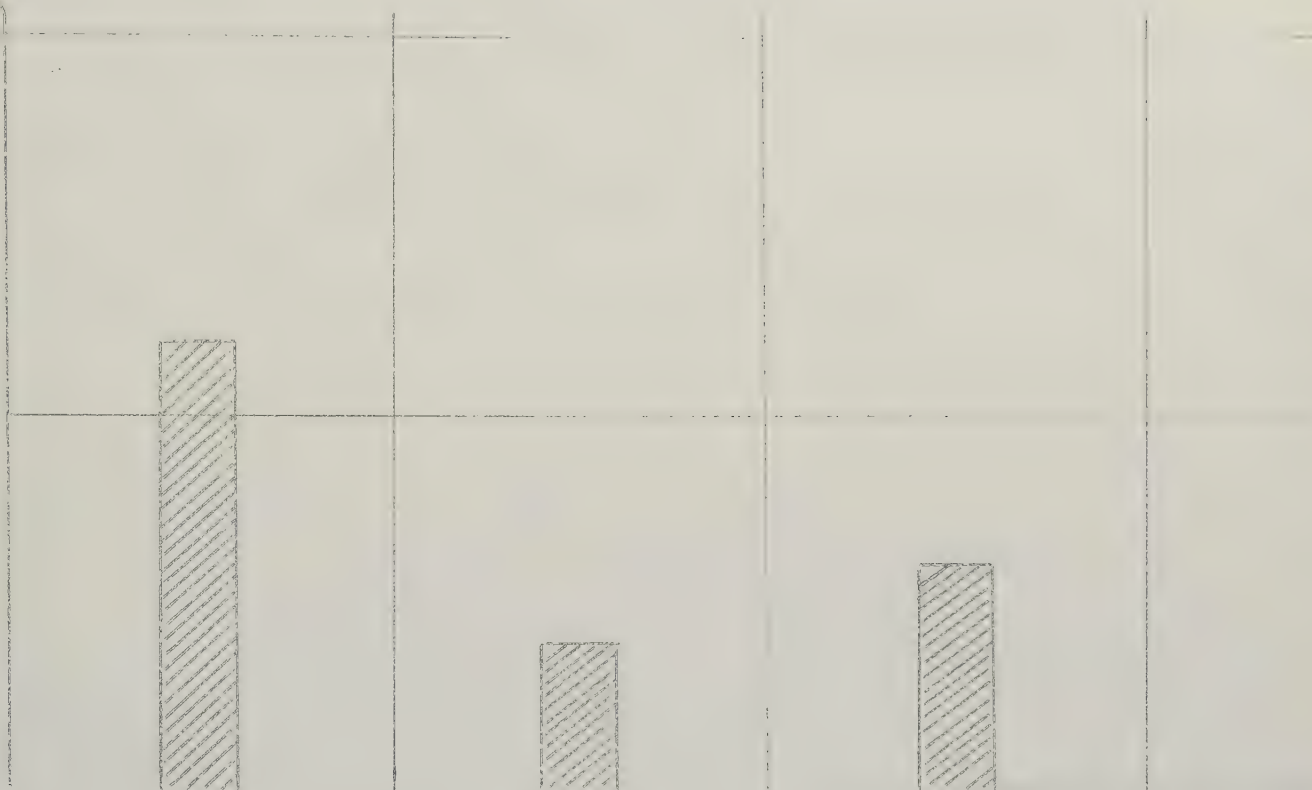
A - 11 épisodes comateux chez 9 malades (tous morts à brève échéance) qui reçoivent une perfusion de 25 à 50 grammes d'argine dans du sérum glucosé

L'ammoniémie veineuse seule est mesurée.

- 3 cas : l'ammoniémie est augmentée après perfusion.
- 2 cas : pas de modifications.
- 6 cas : nette diminution de l'ammoniémie avec amélioration de la conscience dans 4 cas.

Nombre

5



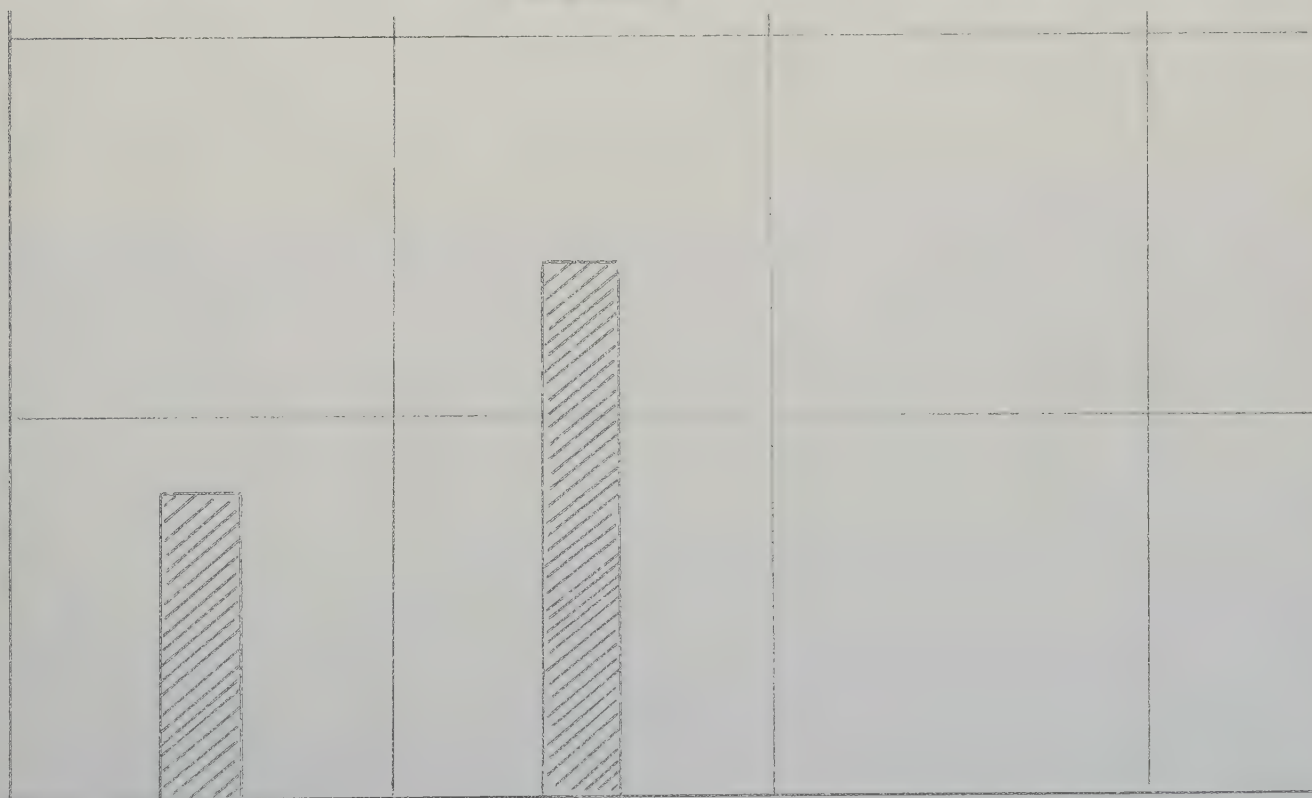
Diminution

Pas de
changement

Augmentation

AMMONIEMIE

5



Amélioration

Pas de
changement

ETAT CLINIQUE

B - 4 cas d'hyperammoniémie provoquée par un repas de 80 grammes de protéines chez des cirrhotiques.

- 2 cas : l'ascension de l'ammoniémie ne paraît pas influencée par la perfusion préalable d'arginine.
- 2 cas : ammoniémie en plateau ou abaissée.

C - 6 cas de cirrhoses sans coma reçoivent 6 grammes d'arginine par la bouche. Le régime et le traitement sont inchangés.

Dans tous les cas, il y a une baisse importante de l'ammoniémie.

Cette constatation intéressante mériterait une étude plus complète.

2 - Expérimentation de M. M. GRIVAUX

Ses malades reçoivent une perfusion par jour de 20 grammes de chlorhydrate d'arginine dans 500 ml de sérum glucosé pendant 3 à 4 heures. Ce traitement est pratiqué pendant une durée de 4 à 42 jours.

A - 12 cas de comas hépatiques.

La réduction de l'ammoniémie est habituelle mais non constante, et elle n'accompagne l'amélioration clinique que dans 3 cas sur 8.

B - 8 cas de cirrhose décompensée avec troubles neuro-psychiques sans coma

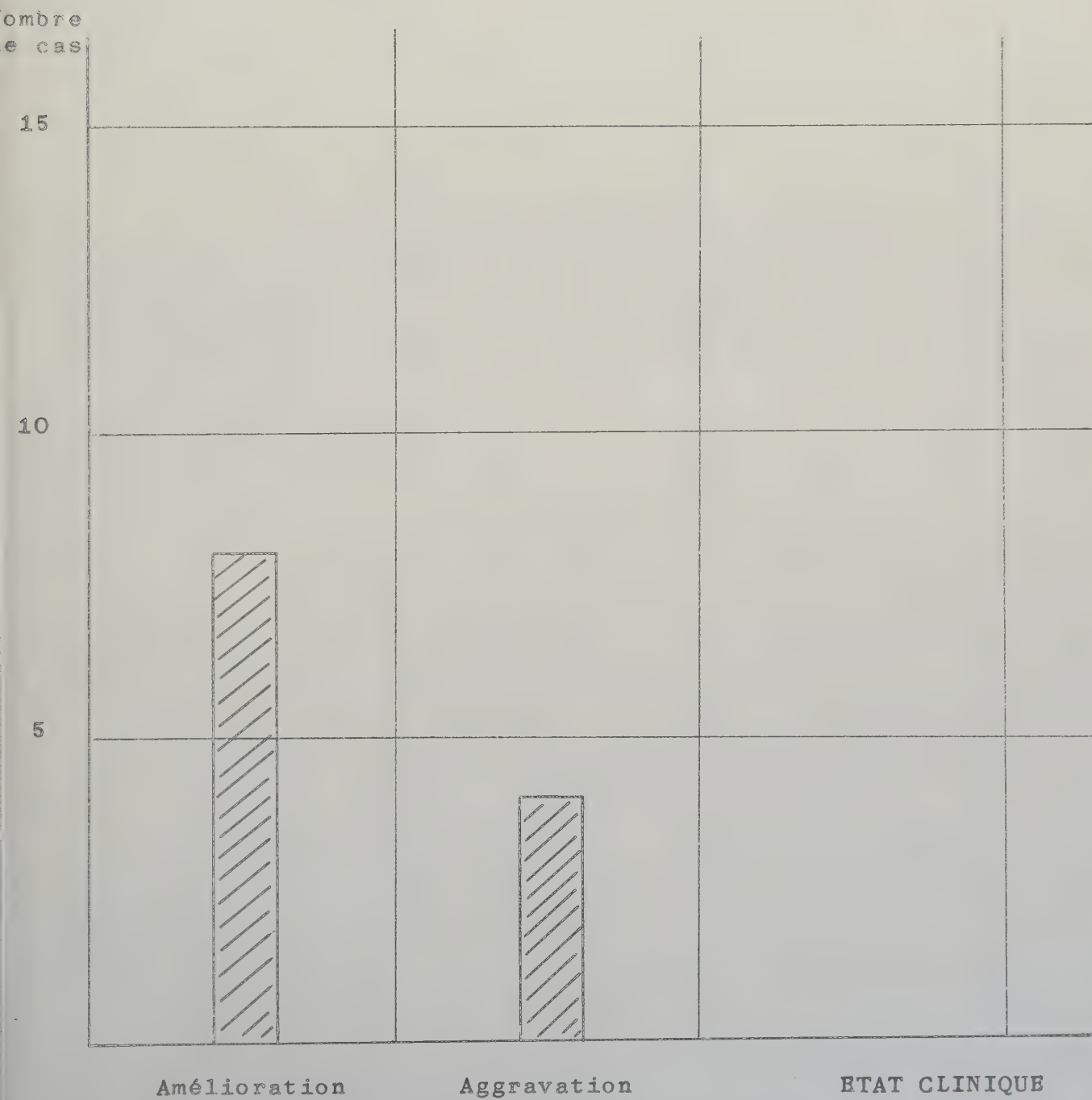
. 7 succès, 1 échec.

L'évolution de l'ammoniémie sous traitement est ininterprétable.

3 - Expérimentation de NAJARIAN et HARPER. (2 études)

I - Etude de 15 malades hyperammonémiques avec encéphalopathie de degré varié. Ils reçoivent 25 grammes d'arginine dans 500 ml. de sérum glucosé. 1 à 3 flacons sont perfusés

MODIFICATIONS CLINIQUES APRES ARGININE



II - Etude de 50 malades classés en 4 groupes étiologiques.

- a) 6 malades avec intoxication ammoniacale exogène.
Amélioration de l'état clinique et diminution de l'ammoniémie en moins de 5 heures dans tous les cas.
- b) 28 cirrhotiques avec régime hyperprotidique ou hémorragie digestive. Ils reçoivent 25 grammes d'arginine en perfusion de 500 ml de glucosé. Les perfusions sont recommencées parfois 1 à 2 fois. Certains malades ont donc reçu 50 ou 75 grammes d'arginine en quelques heures.
- c) 9 cas d'anastomoses porto-caves chirurgicales.
Il y eut 1 mort par hémorragie
Il y a diminution nette de l'ammoniémie dans tous les cas, sauf 1. L'amélioration clinique est constante.
- d) 7 cas d'insuffisance hépatique aiguë.
- 6 hépatites graves
- 1 intoxication par le tétrachlorure de carbone
5 améliorations cliniques et biologiques nettes,
2 morts.

4 - Expérimentation de REYNOLDS et REDEKER

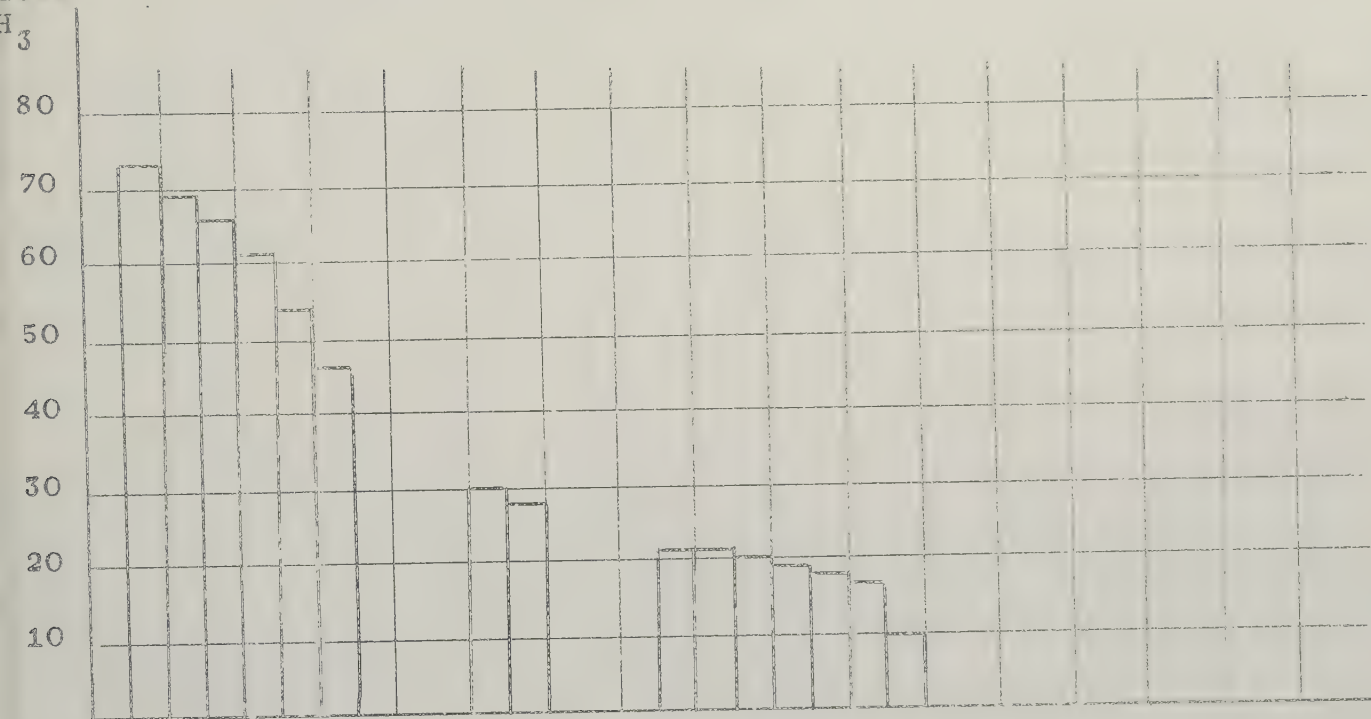
34 administrations de 30 grammes d'arginine dans 500 ml d'eau distillée pendant 2 heures chez 32 malades. Un contrôle est pratiqué par injection d'un placebo : glucose.

Les ammoniémies artérielles sont mesurées. Tous les degrés d'encéphalopathie sont réunis.

Les ammoniémies artérielles ne sont pas statistiquement plus modifiées par l'arginine que par le placebo.

BAISSE de l'AMMONIEMIE APRES ARGININE

%

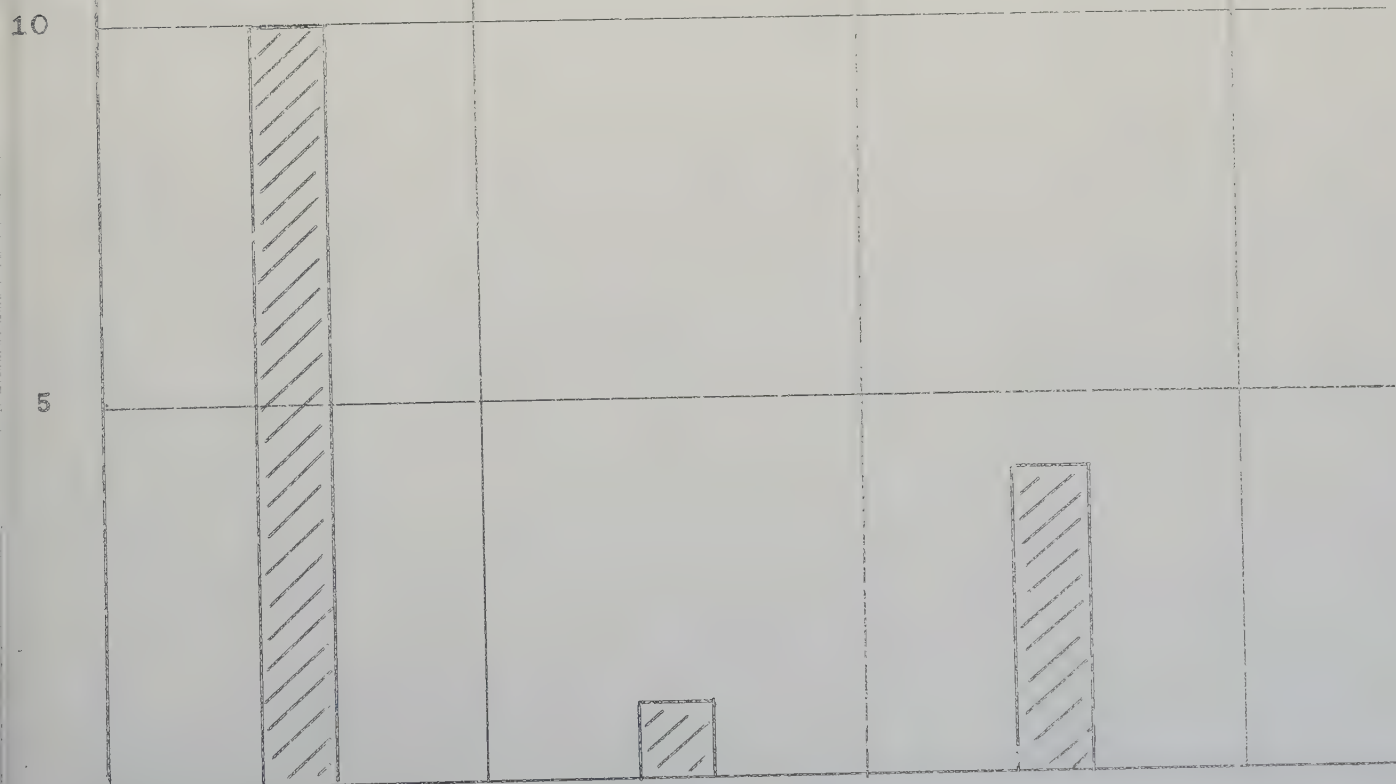


40 % des cas

13 %

47 %

nombre
de cas



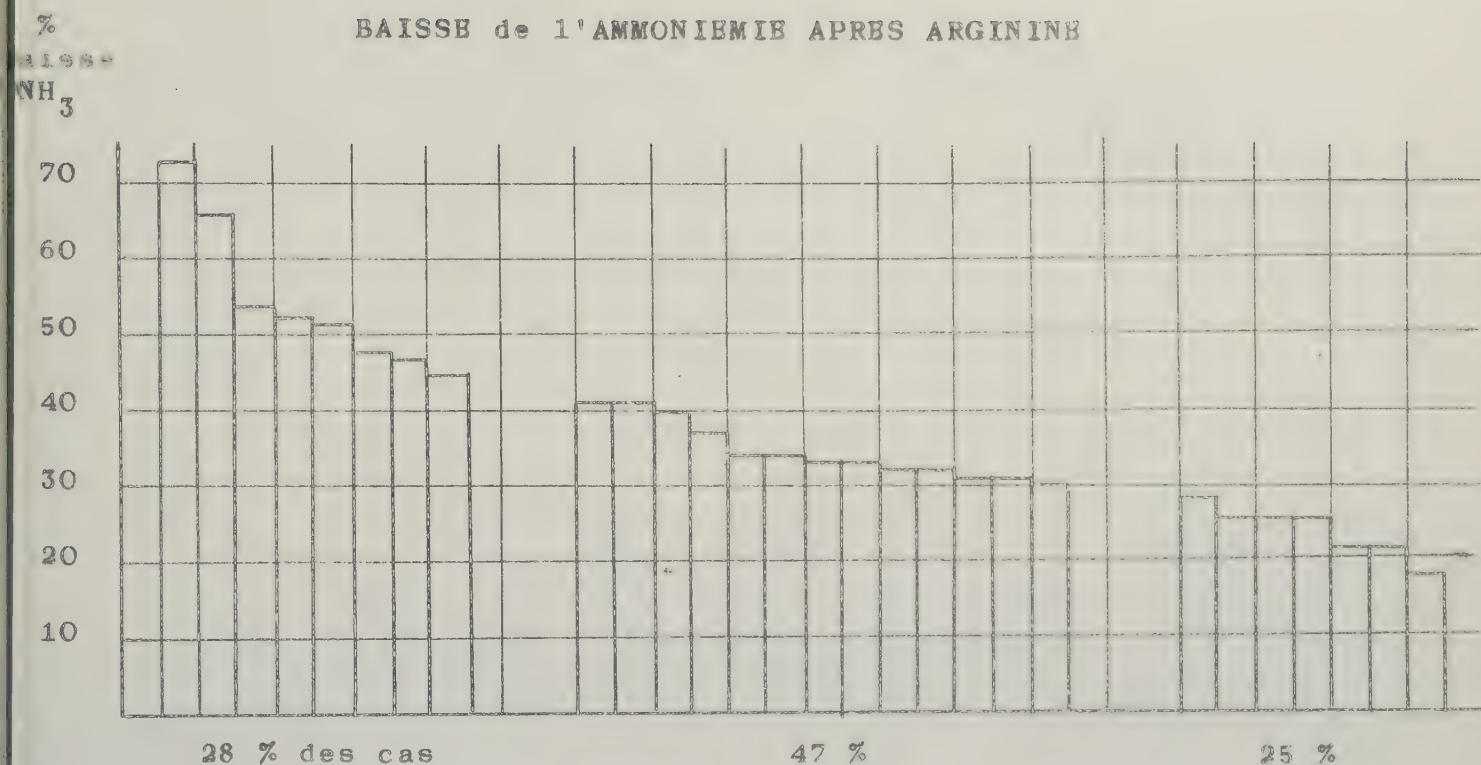
Amélioration

Pas de
changement

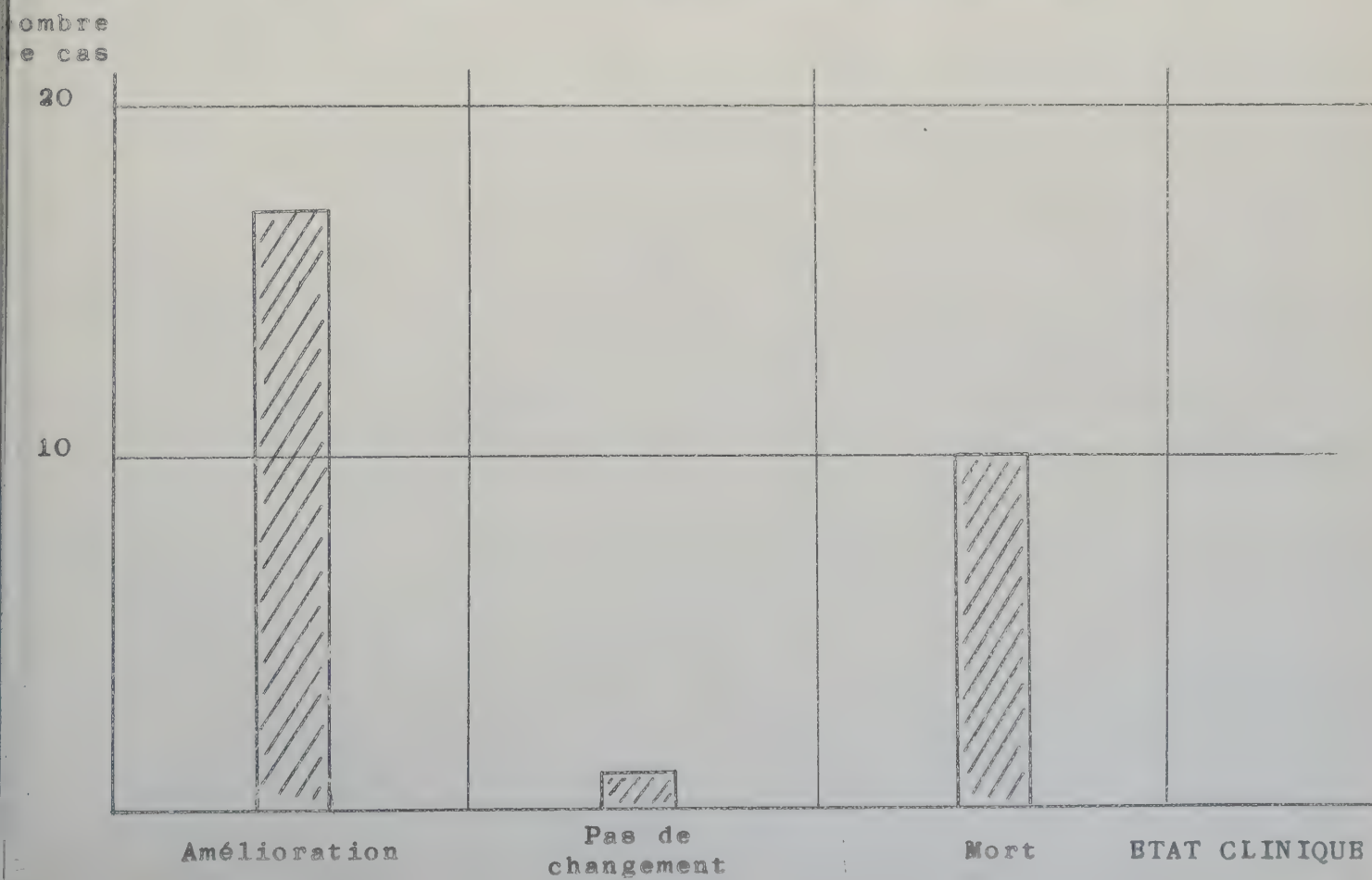
Mort

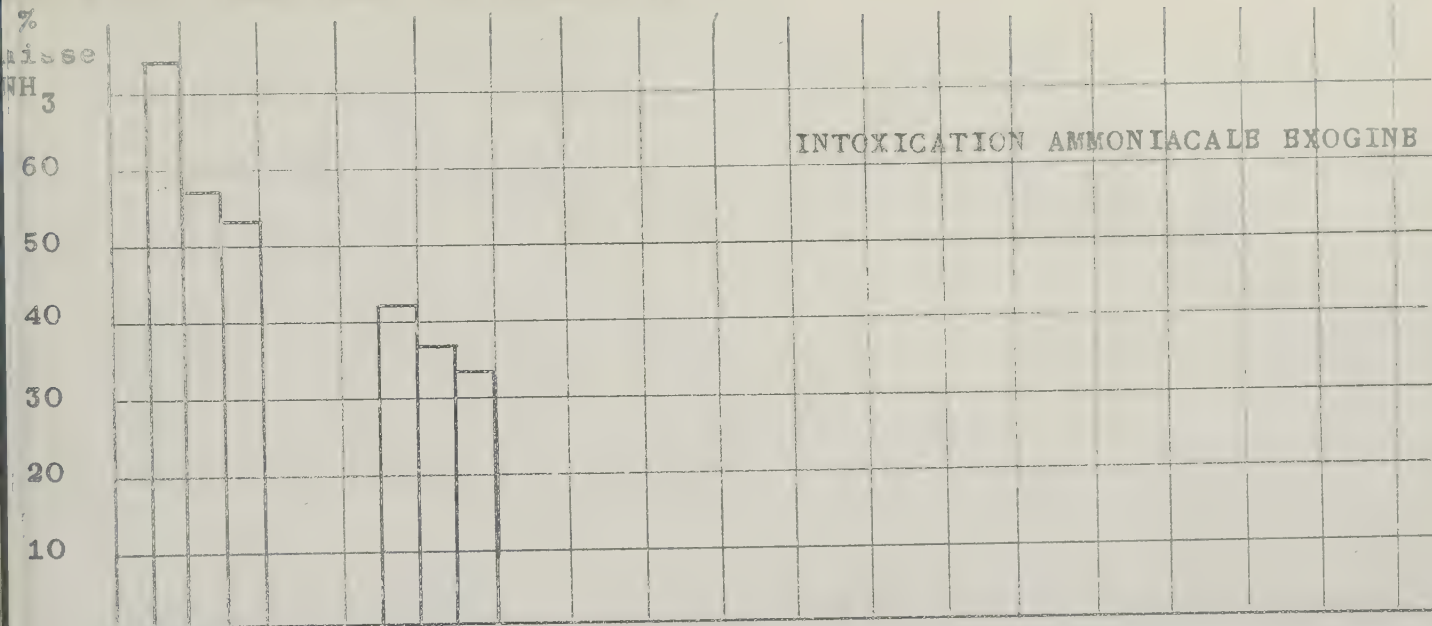
ETAT CLINIQUE

BAISSE de l'AMMONIEMIE APRES ARGININE

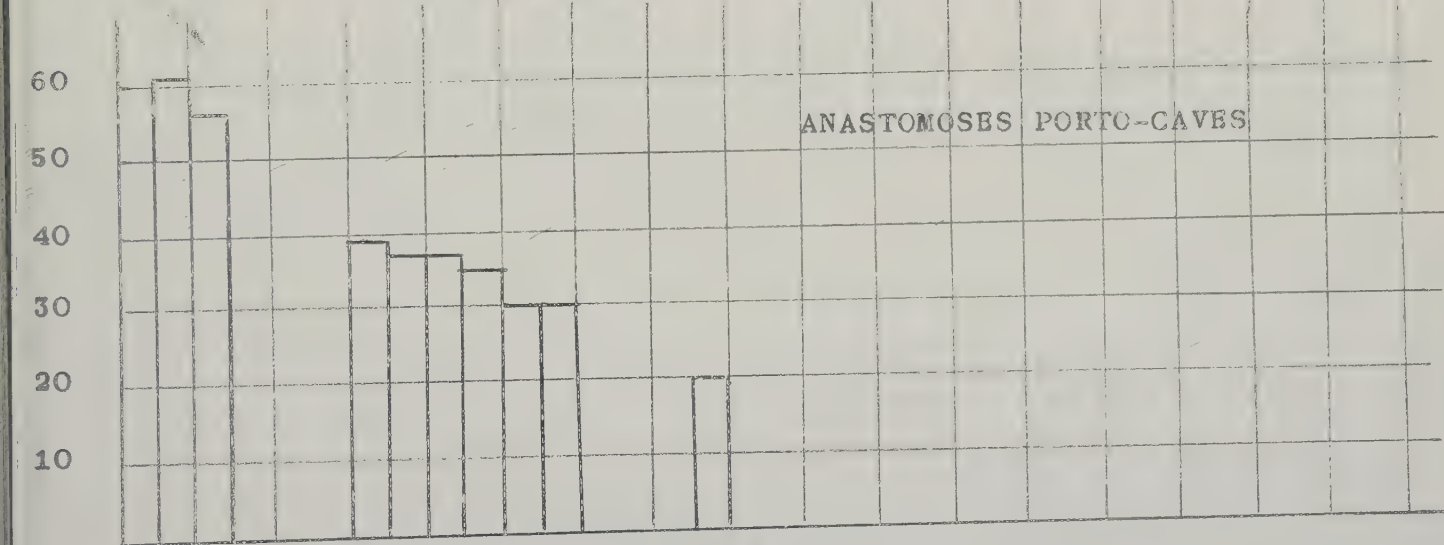


ETAT CLINIQUE des CIRRHOTIQUES APRES ARGININE

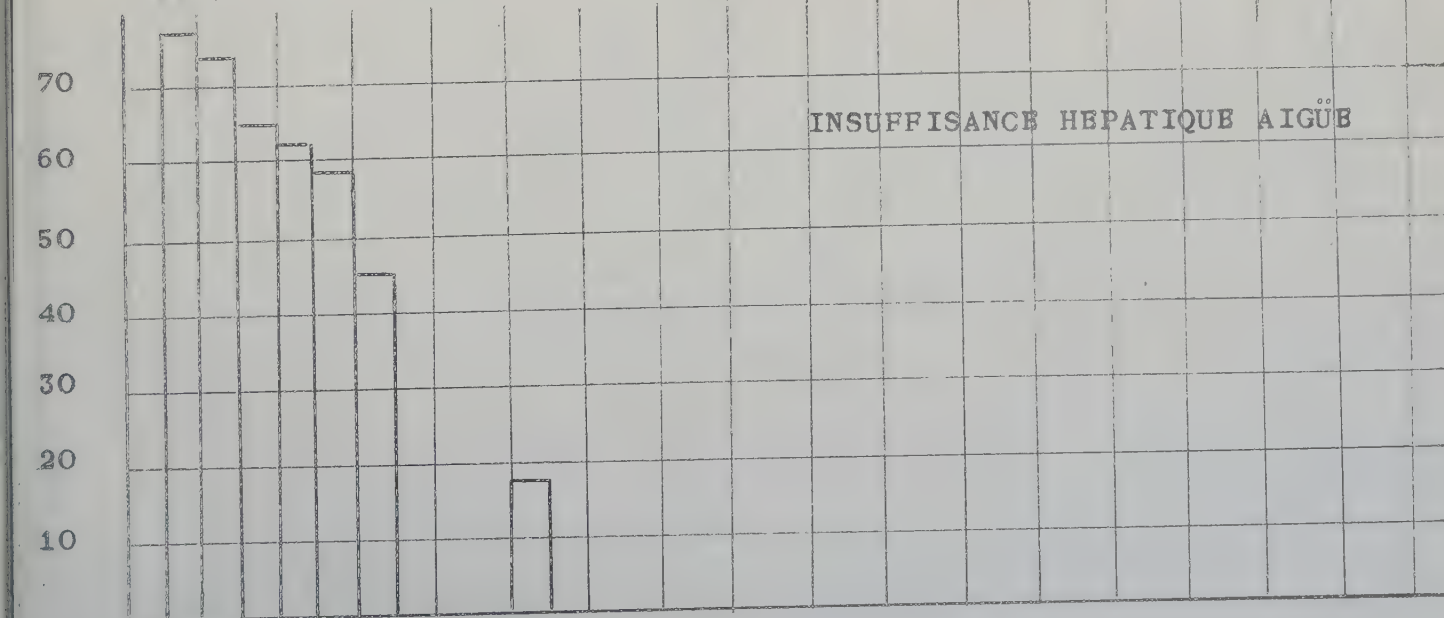




50 % 50 % des cas



22 % 67 % 11 %



35 % des cas 15 %

5 - Conclusion

Il faut dire tout d'abord que ces études sont difficilement comparables car les modalités d'administration sont différentes selon les auteurs :

- nombre de perfusions
- durée du traitement
- sérum glucosé ou eau distillée
- matériel clinique.

Cependant il ressort grossièrement que l'arginine est relativement peu efficace dans les comas hépatiques vrais. Les échecs sont expliqués par la carence hépatique en A.T.P. nécessaire à l'uréogénèse. (NORDMANN)

De plus, son action est brève et cesse dès l'arrêt de la perfusion. Il y a retour au taux antérieur au traitement dans les 2/3 des cas environ (30).

Signalons pour terminer une remarque pertinente de FISCHER et FALON qui pourrait expliquer l'échec relatif de cette médication. Nous avons vu que l'administration d'arginine augmente le taux de l'urée sanguine. Or l'ammoniogénèse intestinale par action enzymatique bactérienne se fait au dépend des protéines alimentaires, mais aussi de l'urée. Si donc l'arginine entraîne une baisse rapide de l'ammoniémie, il y en aura forcément une élévation secondaire par formation d'ammoniac à partir de l'urée néoformée. Ces auteurs suggèrent donc l'association arginine-néomycine. Cette association a dû se produire fortuitement, mais à notre connaissance, elle n'a pas été étudiée systématiquement.

- 6 - Nous signalerons rapidement l'étude de TOBE qui utilise l'association acide glutamique-arginine.

51 perfusions chez 45 épisodes d'encéphalopathie.

50 à 100 grammes du mélange dans 600 ml de glucosé pendant 8 à 12 heures.

Nombre
cas

ETAT CLINIQUE

0

5

10

15

Amélioration

Amélioration
minimePas de
changement

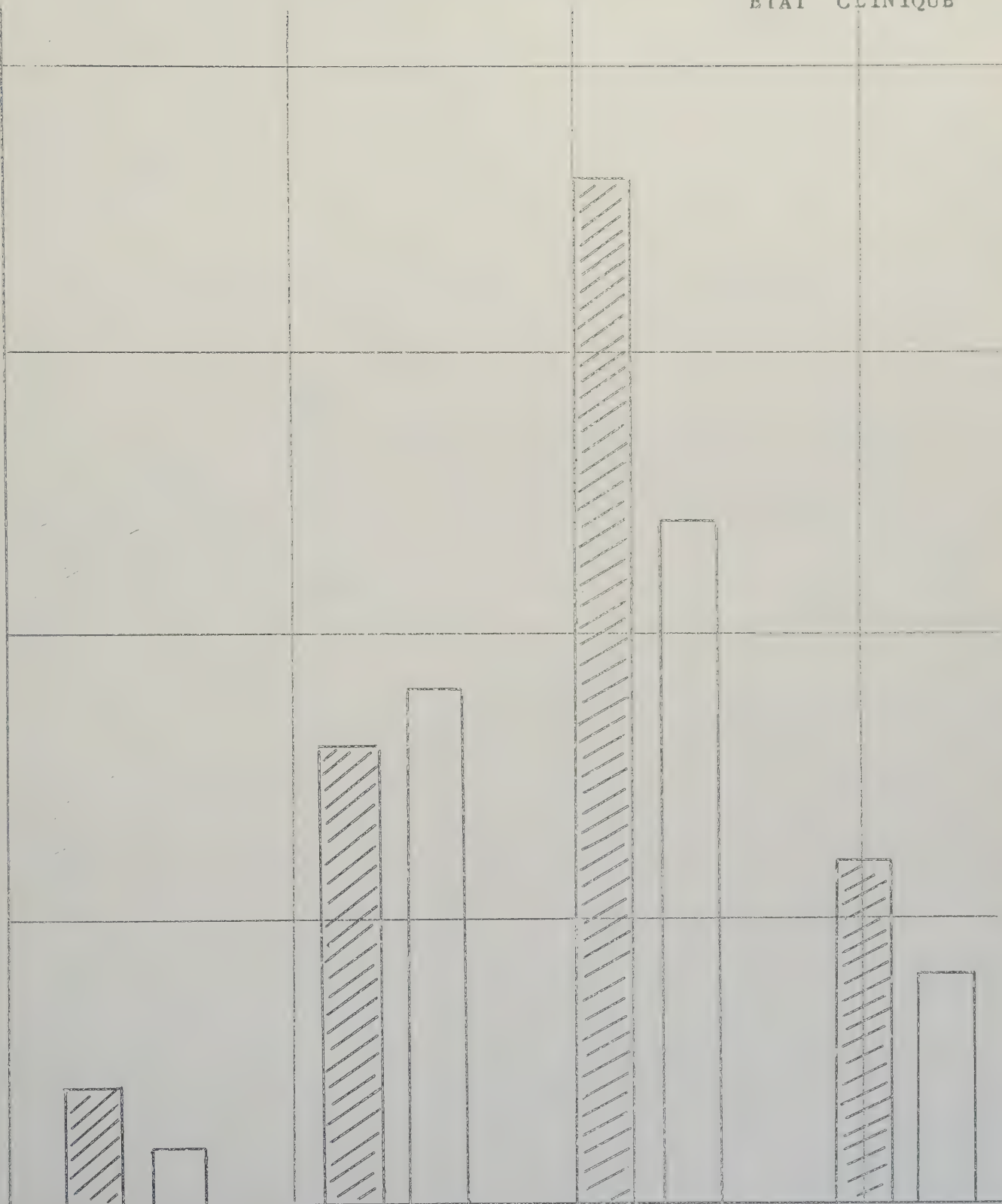
Aggravation



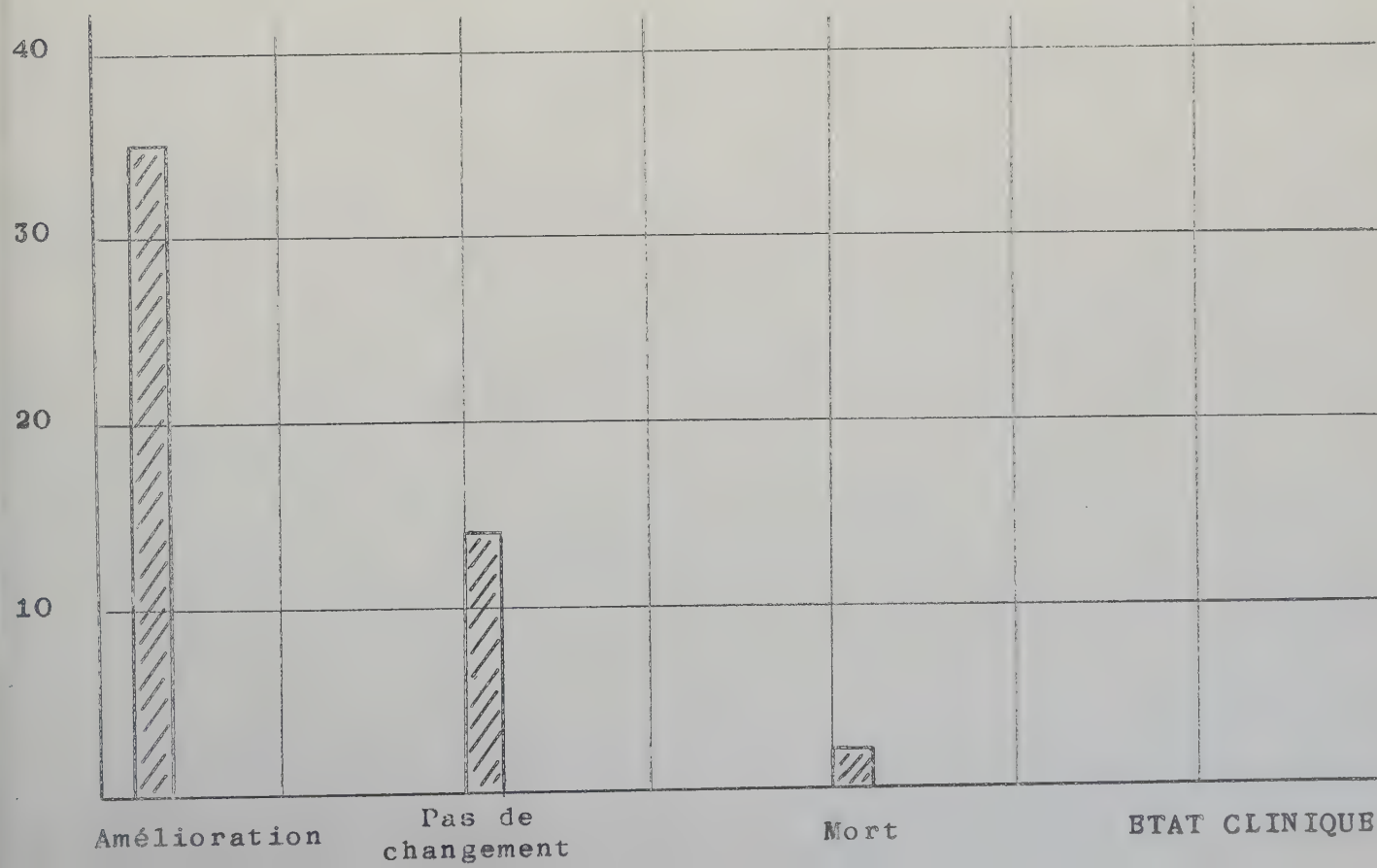
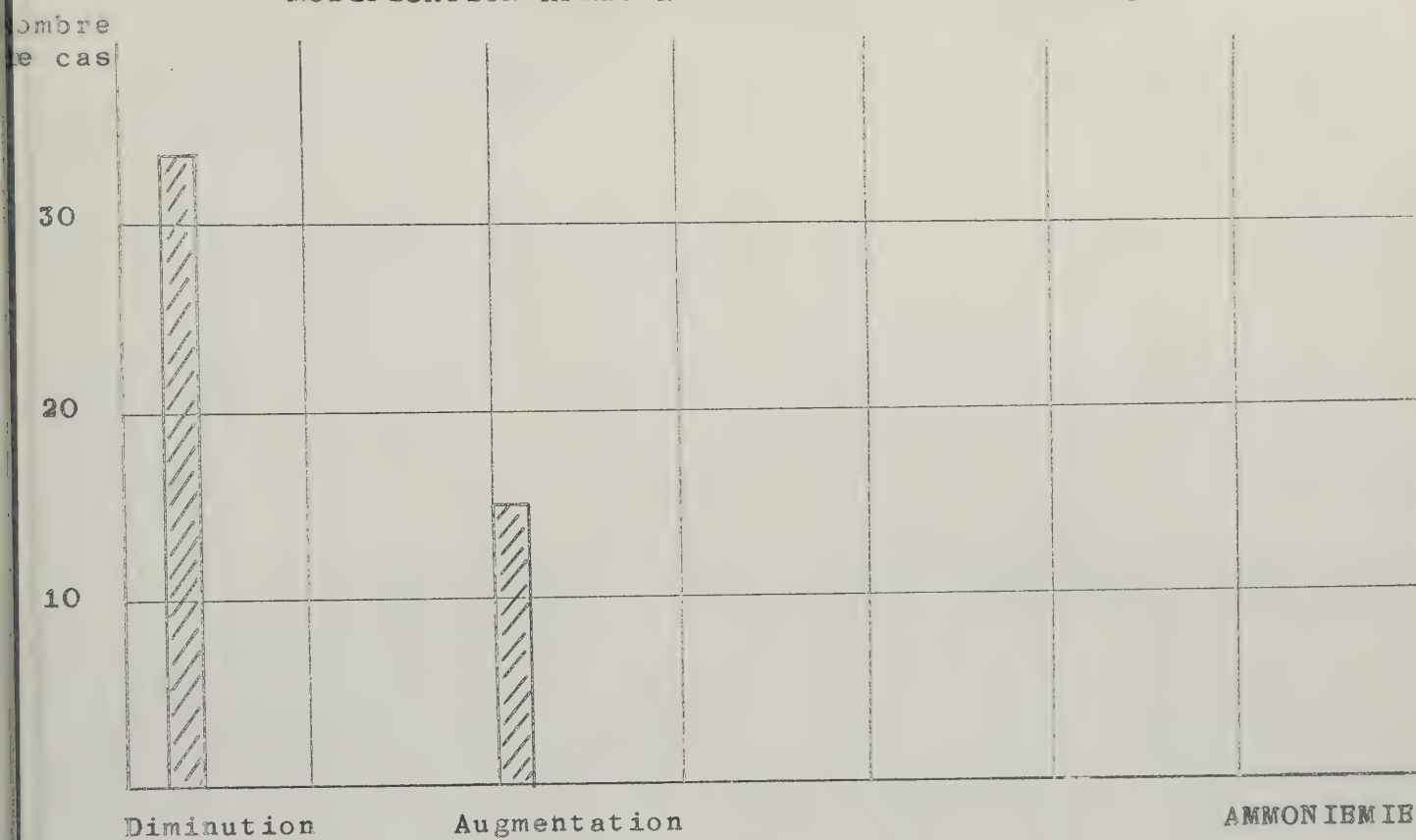
Après ARGININE



Après GLUCOSE



MODIFICATION APRES ARGININE + ACIDE GLUTAMIQUE



5) Association ARGinine-ACIDE MALIQUE

R. NORDMANN a proposé cette association qui paraît théoriquement satisfaisante et qui découle directement de la conception actuelle du coma hépatique.

Nous avons déjà vu le mode d'action de l'arginine. L'acide malique agit par une voie très différente.

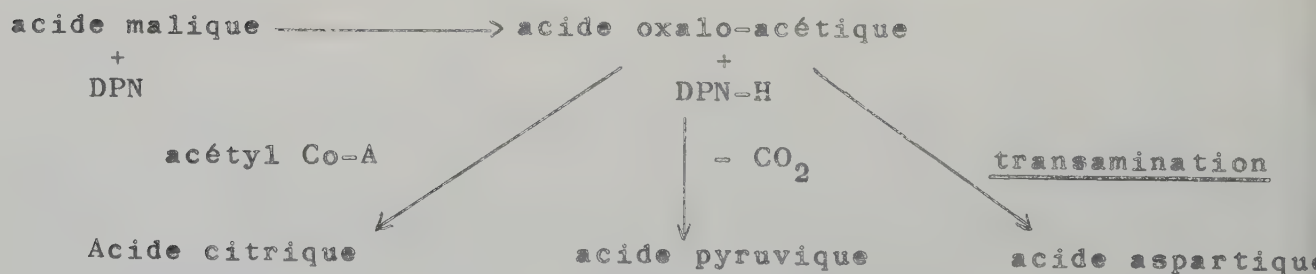
Il est tout d'abord l'un des constituants du cycle tricarboxylique de KREBS qui est le fournisseur le plus important de la cellule en A.T.P.

Ensuite, de nombreuses voies métaboliques s'ouvrent pour l'acide malique.

a) Normalement

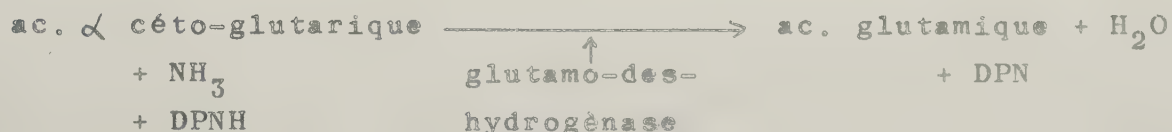
L'acide pyruvique conduit à l'acétyl - Co-A par décarboxylation oxydative. Il y a ensuite condensation de l'acétyl - Co-A avec l'acide oxalo-acétique (aboutissement de la glycolyse et de la β -oxydation des acides gras) ce qui donne l'acide citrique qui est le composé de départ du cycle de KREBS.

b) La décarboxylation oxydative de l'acide pyruvique est inhibée dans l'insuffisance hépatique, d'où carence en acétyl-Co-A, diminution de l'acide oxalo-acétique et blocage du cycle de KREBS. L'acide malique intervient à ce niveau :



La seule voie restant ouverte pour l'acide malique est celle de la transamination glutamique, puisque les autres sont bloquées. Elle conduit à la formation d'acide α -céto-glutarique et d'acide aspartique.

La décarboxylation oxydative de l'acide α -céto-glutarique est aussi inhibée. D'où la voie :



Cette réaction est capitale car elle ne nécessite pas la présence d'A.T.P.

La réduction de l'ammoniac intra-cellulaire permettrait dans un deuxième temps le redémarrage du cycle de KREBS et la phosphorylation oxydative.

Il y aurait resynthèse de l'A.T.P. qui permettrait une uréogénèse normale et l'amidation des acides dicarboxyliques aminés. D'où grâce à l'A.T.P. :



Cet acide serait donc un puissant agent capable de diminuer l'ammoniac intra-cellulaire.

Voyons maintenant les résultats cliniques de cette association. Remarquons qu'elle n'a pas fait l'objet d'études anglo-saxonnes à notre connaissance, et qu'elle semble n'avoir été utilisée qu'en France.

I - ETUDE DE M. CACHIN

- a) action d'une perfusion unique de 750 ml contenant 17,5 grammes d'acide malique et 16,2 grammes d'arginine, passée en 90 minutes, chez des cirrhotiques décompensés avec des symptômes d'encéphalopathie sans coma.

L'ammoniémie est baissée dans tous les cas. Diminution moyenne de 55 %.

- b) au cours du coma hépatique, 25 épisodes chez 22 malades. Perfusion de 750 à 1.250 ml de soluté par jour. Le traitement est prolongé 3 à 12 jours. L'ammoniémie veineuse est mesurée.

II - ETUDE de R. BRETTE et coll.

Le traitement est ainsi conduit :

Flacons de 250 ml contenant : arginine 4,2 grammes
acide malique 4,4 grammes.

Les malades reçoivent :

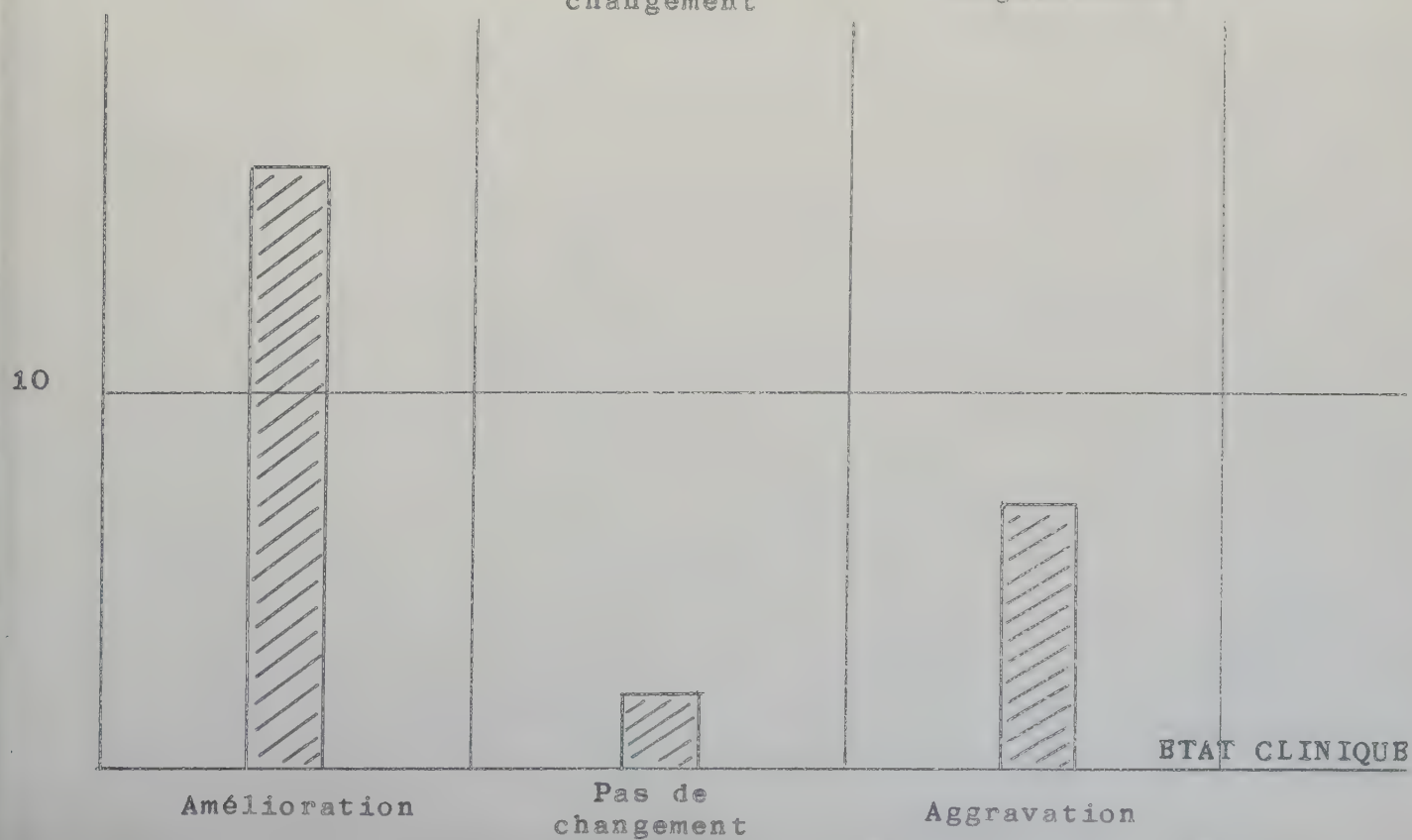
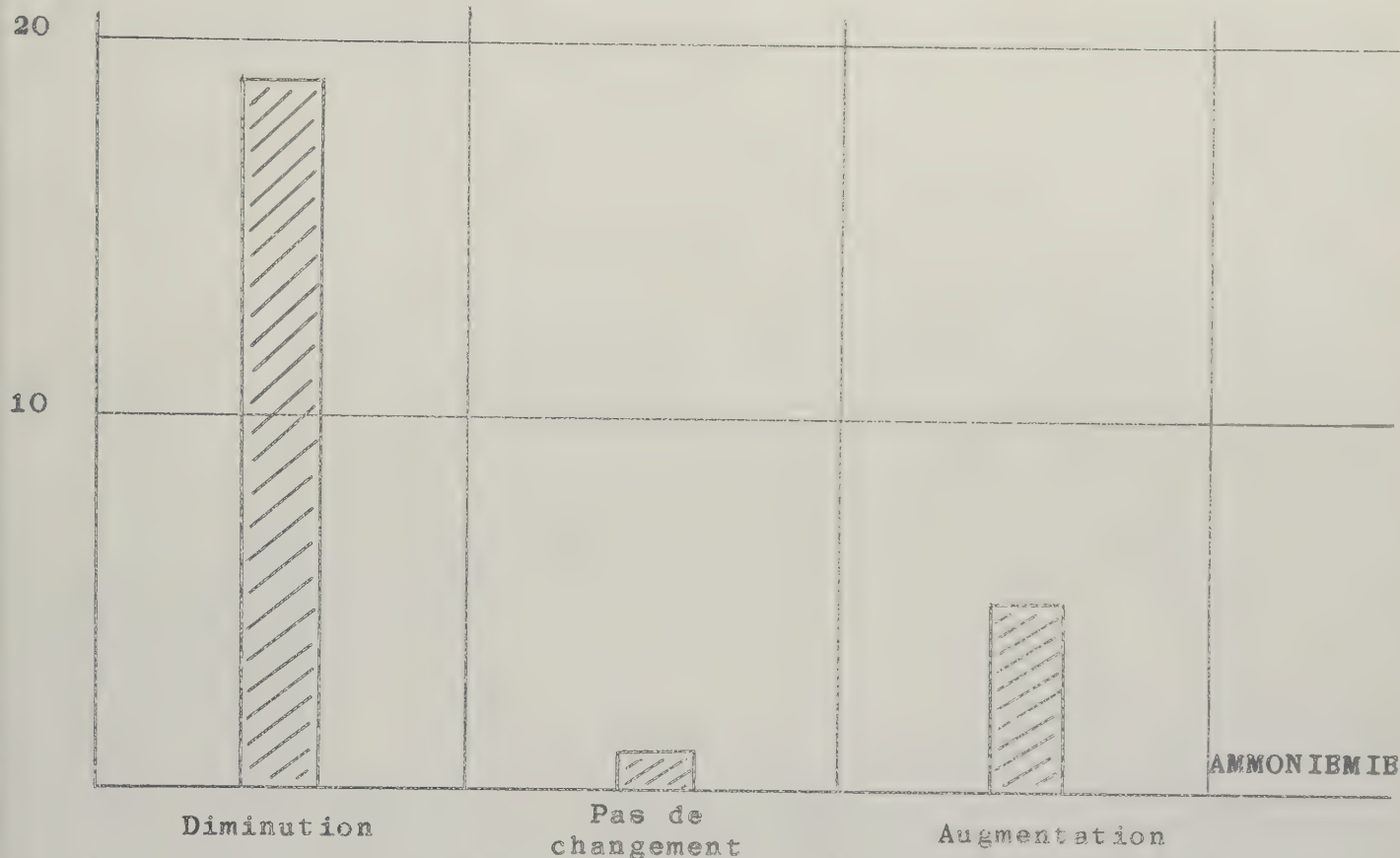
- 4 flacons de 250 ml les 2 premiers jours
- 3 flacons de 250 ml les 2 jours suivants
- 2 flacons de 250 ml les 2 derniers jours.

31 cures sont pratiquées chez 21 malades.

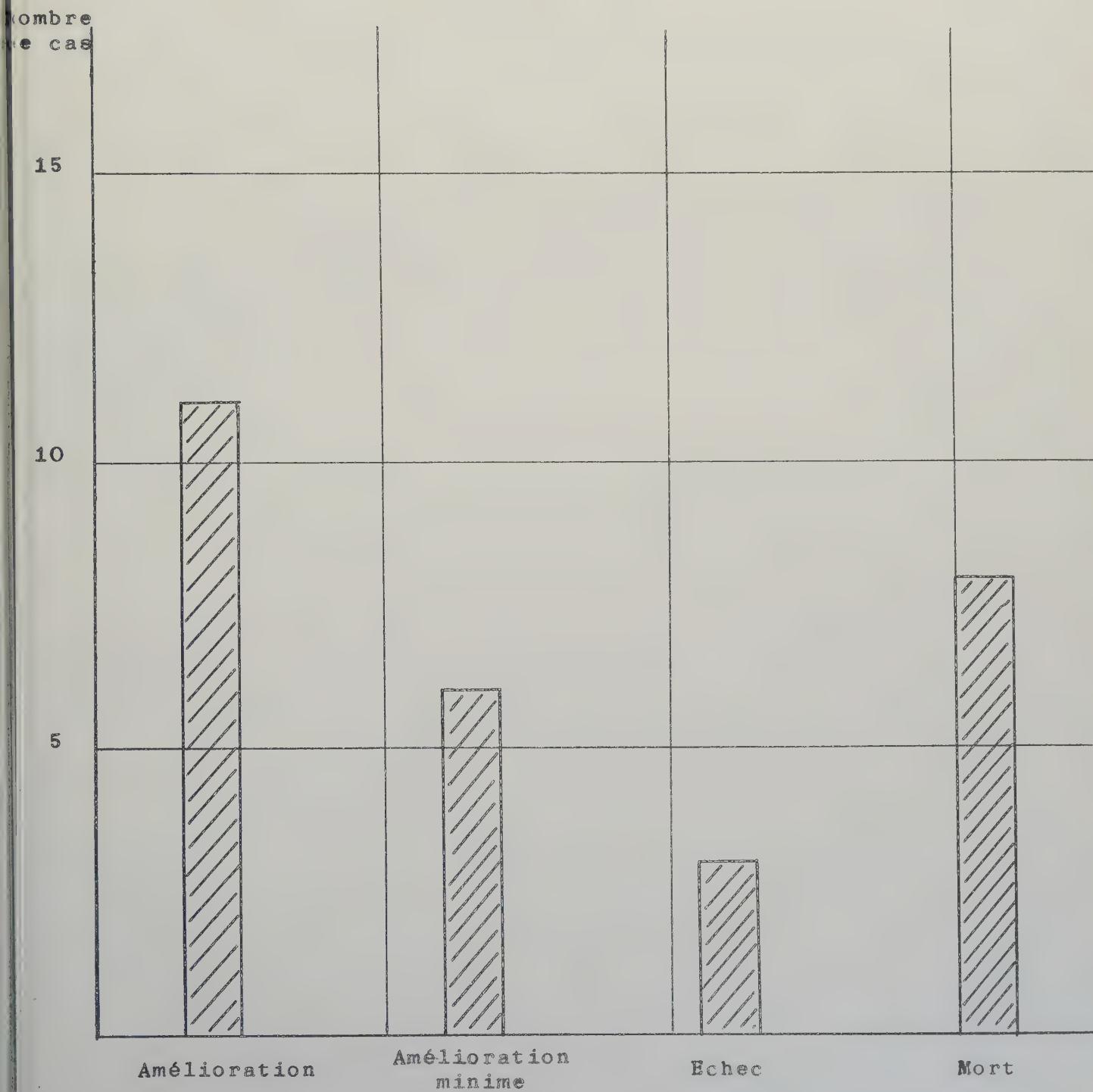
- a) traitements préventifs chez 2 hémorragies digestives et 1 anastomose porto-cave. 3 succès
- b) traitements curatifs. 29 cures. Tous les malades sont hyperammoniémiques, mais il n'y a pas d'étude de l'évolution de l'ammoniémie.

MODIFICATIONS APRES ARGININE + ACIDE MALIQUE
CHEZ DES COMAS HEPATIQUES

Nombre
de cas



ACTION CLINIQUE de l'ASSOCIATION ARGININE + ACIDE MALIQUE



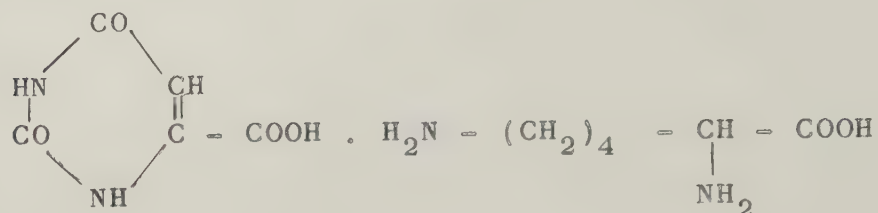
III - La conclusion de ces deux études est que cette association paraît plus efficace que l'arginine seule et ces deux auteurs estiment qu'il s'agit d'un des produits les plus efficaces que l'on possède à l'heure actuelle pour le traitement du coma hépatique.

IV - Cependant, ce produit présente un inconvénient majeur : il contient une grande quantité de sodium.

- 0 -

6) OROTATE DE LYSINE

Ce produit original a été expérimenté dans le service de M. le Professeur J. CAROLI. Il répond à la formule :

A - Propriétés

- Il se présente sous la forme d'une poudre blanche cristalline, qui est assez peu soluble dans l'eau
- L'acide orotique (donc l'orotate de lysine) est le précurseur biologique des bases pyrimidiques qui font partie des acides nucléiques
- L'orotate de lysine est pratiquement atoxique.

I - Etude expérimentale de l'orotate de lysine

- Il active la croissance et la prise de poids chez le rat ;
- Au niveau du foie, il y a une activation fonctionnelle des hépatocytes dans le sens d'une synthèse protéique accrue ;
- Il produit une activation de la synthèse protéique et nucléique qui conduit à l'accélération de la régénération hépatique après hépatectomie partielle chez des rats ;
- Il possède un effet de protection de la cellule hépatique vis-à-vis de l'intoxication par le tétrachlorure de carbone et l'alcool ;
- Enfin, l'orotate de lysine active la sécrétion biliaire et a une action diurétique.

II - Effets cliniques

a) Nous rappellerons tout d'abord brièvement l'étude clinique de DEMEULENAERE (1961) qui a utilisé de l'orotate de potassium donné par voie orale à la dose de 3 grammes par jour chez des malades atteints d'hépatopathies diverses :

- Hépatites aiguës : la moitié des cas ont une évolution favorable accélérée ;
- Hépatites chroniques : action favorable dans presque tous les cas ;
- Cirrhoses : peu d'action, en particulier pas de modification de l'ammoniémie veineuse ;
- Séquelles d'hépatites : très bons résultats dans tous les cas.

b) Par la suite, les expérimentations cliniques de l'orotate de lysine ont montré l'effet activateur des synthèses cellulaires au niveau du foie en particulier.

- L'orotate de lysine a été administré à la dose de 0,75 grammes par jour per os chez des malades dénutris. La reprise de poids a été chaque fois spectaculaire (TREMOLIERES).
- Une autre expérimentation a montré une action bénéfique de l'orotate de lysine en hépatologie, en particulier dans les états pré-cirrhotiques et dans les séquelles d'hépatites (BARRE).

c) Ainsi, ce produit a été essayé dans le service de M. le Professeur J. CAROLI pour étudier son action hépato-cellulaire. Au cours des deux premiers cas étudiés, on s'aperçut qu'il y avait une baisse spectaculaire de l'ammoniémie veineuse. M. CAROLI pensa alors à étudier systématiquement l'orotate de lysine sous cet angle particulier.

B - Résultats de l'expérimentation

Les essais ont porté chez deux groupes de malades.

- Un groupe de 8 malades chez qui ont été pratiquées des hyperammoniémies provoquées ;
- Un groupe de 22 malades cirrhotiques hyperammoniémiques.

1er Groupe :

La technique a consisté à étudier dans un premier temps la courbe d'hyperammoniémie après ingestion de 5 grammes d'acétate d'ammonium ; et dans un deuxième temps, le lendemain à étudier cette même courbe après la même ingestion, mais sous couvert d'une perfusion de 300 ml d'orotate de lysine.

Dans un certain nombre de cas l'expérimentation a été menée sous contrôle électro-encéphalographique. Les tracés sont pratiqués avant et 1 à 2 heures après la surcharge en ammonium avec ou sans protection par l'orotate de lysine.

Observation n° 1

Homme 56 ans

Cirrhose éthylique, cliniquement et biologiquement certaine, bien compensée. Mais hypertension portale et épisodes hémorragiques dus à des varices oesophagiennes. En vue d'un éventuel shunt porto-cave chirurgical, on pratique une épreuve d'hyperammoniémie provoquée à l'acétate d'ammonium (5 g), cette épreuve étant répétée le lendemain sous couvert d'une perfusion d'un flacon à 300 cc d'OL-DL.

Résultats

1er jour : 10.12.62

Epreuve à l'acétate d'ammonium

Ammoniémie de départ : 150 gamma

Absorption de 5 grammes d'acétate d'ammonium

1/2 h après 390 gamma

1 h après 435 "

1 h 1/2 après 460 "

2 h après 475 "

2 h 1/2 après 535 "

3 h après 250 "

2ème jour : 11.12.62

Epreuve à l'acétate d'ammonium combinée avec OL-DL

Ammoniémie de départ : 200 gamma

Absorption de 5 grammes d'acétate d'ammonium et mise en place d'une perfusion

1/2 h après 180 gamma

1 h après 310 "

1 h 1/2 après 260 "

2 h après 240 "

2 h 1/2 après 200 "

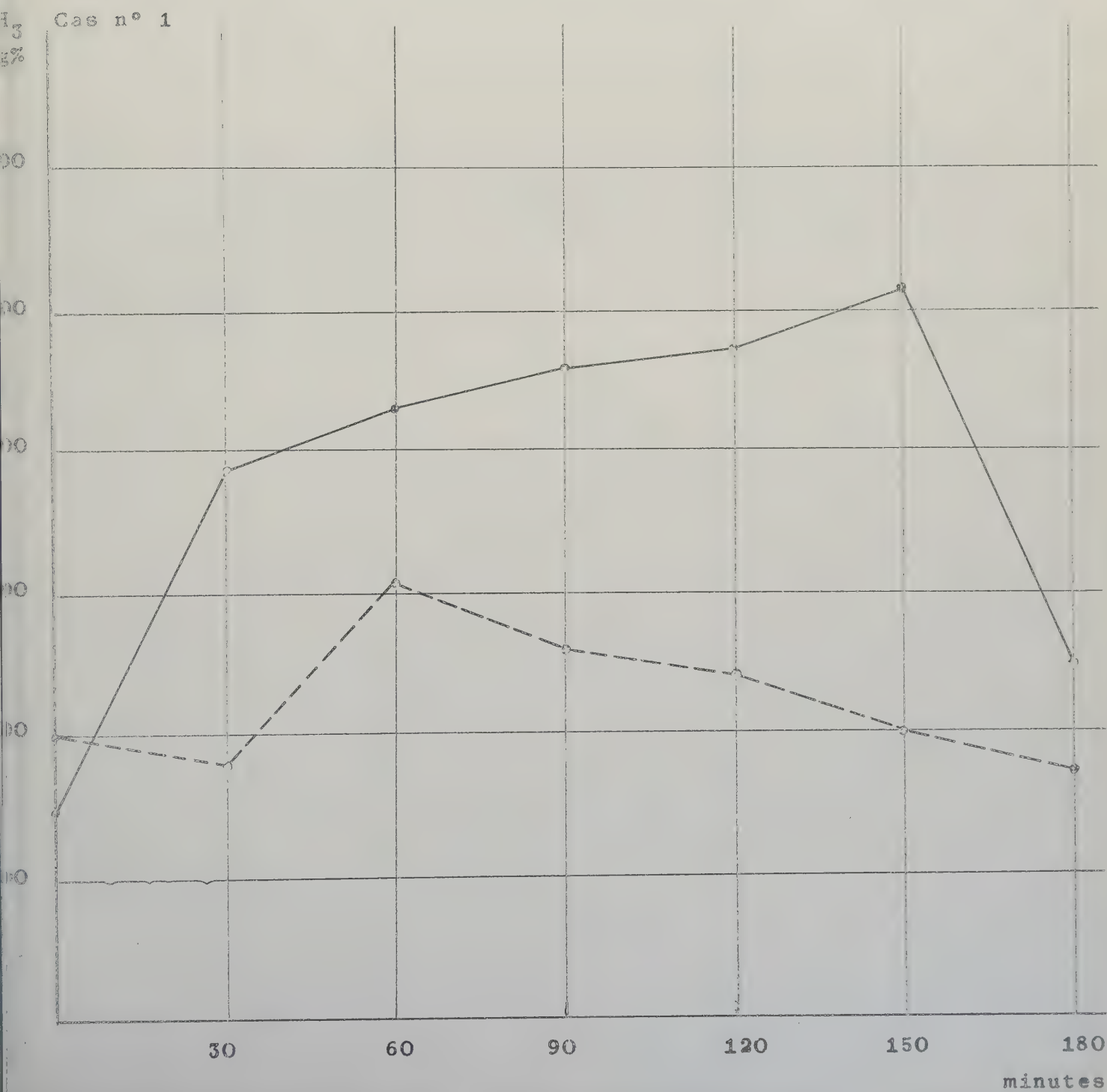
3 h après 175 "

Les expériences sont pratiquées sous électro-encéphalographie continue. Les perturbations enregistrées lors de l'épreuve sous couvert d'OL-DL se révèlent, surtout en fin d'examen, moins perturbées que pour l'expérience effectuée le jour précédent sans OL-DL.

OBSERVATION n° 1

Charge orale en acétate d'ammonium

Charge orale en acétate d'ammonium + O. L.



Observation n° 2

Homme 47 ans

Cirrhose éthylique ; ascite ; foie atropho-hypertrophique, micro-nodulaire. Biologie cirrhotique. Hématémèses en novembre et décembre 1962, faisant envisager un shunt porto-cave chirurgical. L'ammoniémie dosée à diverses reprises est subnormale, autour de 100 gamma.

Epreuve d'ammoniémie provoquée

Depart	Epreuve simple sans OL-DL, 22.1.63		Epreuve avec OL-DL, 23.1.63	
	<u>Am. veineuse</u>	<u>Am. artérielle</u>	<u>Am. veineuse</u>	<u>Am. artérielle</u>
	62 gamma	104 gamma	71 gamma	140 gamma
	Absorption de 5 g d'acétate d'ammonium		Absorption de 5 g d'acétate d'ammonium et mise en place d'une perfusion d'un flacon d'OL-DL	
1/2 h après ...	110 gamma	335 gamma	140 gamma	254 gamma
1 h après	300 "	460 "	155 "	sang coagulé
2 h après	164 "	190 "	125 "	170 gamma
3 h après	98 "	160 "	105 "	160 "

Conclusion

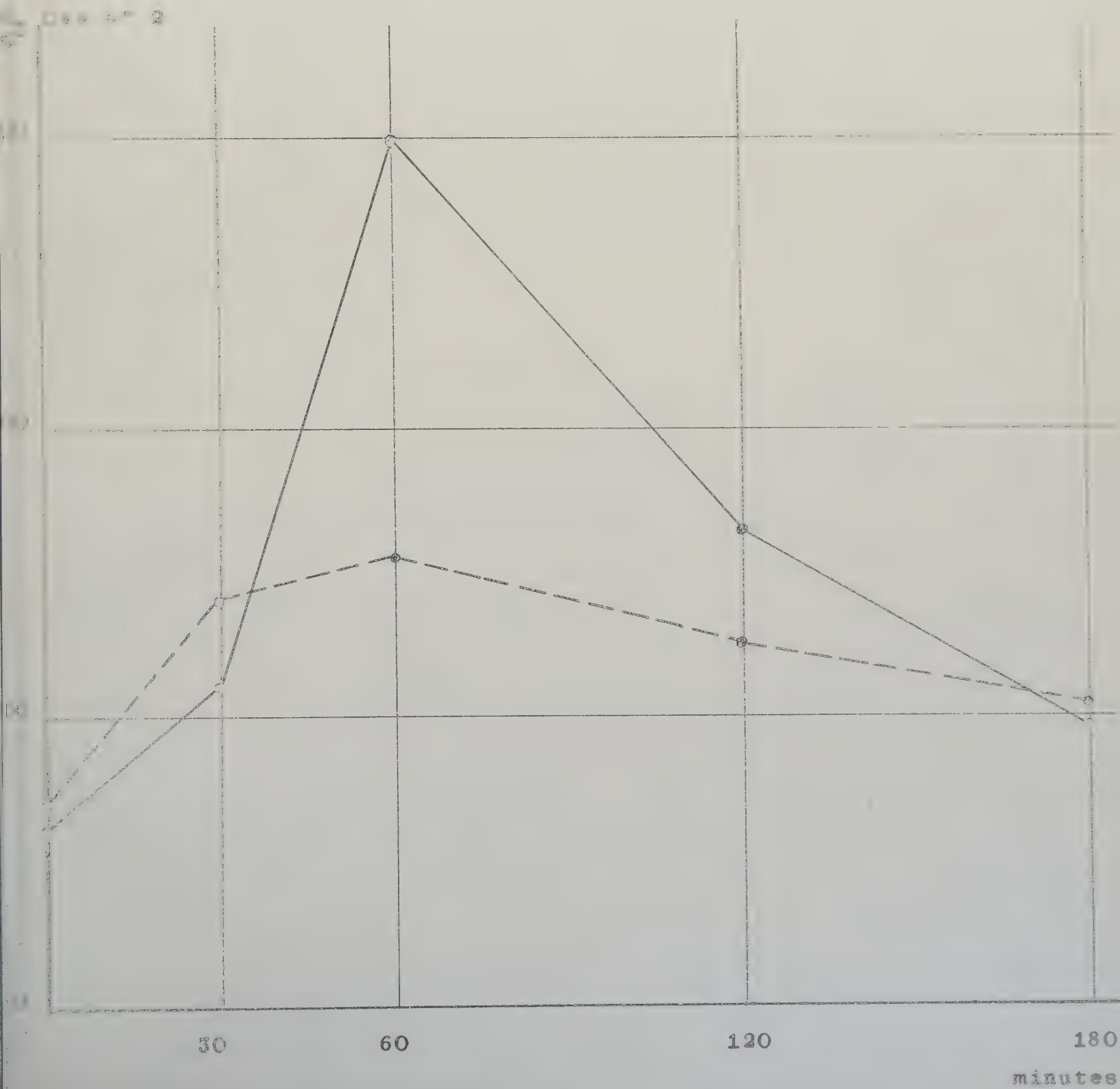
Le retour à la normale est sensiblement le même sans et avec OL-DL, mais la flèche d'hyperammoniémie est nettement moins élevée avec OL-DL.

Les tracés électro-encéphalographiques effectués lors des deux épreuves ont montré des altérations importantes le premier jour, et une amélioration nette le deuxième jour.

OBSERVATION n° 2

Charge orale en acétate d'ammonium

Charge orale en acétate d'ammonium + O. L.



Observation n° 3

Homme 57 ans

Cirrhose hypertrophique ayant donné lieu à plusieurs hémorragies par hypertension portale et varices oesophagiennes.

En vue d'une anastomose porto-cave, on pratique les 25 et 26 Avril, une épreuve d'hyperammoniémie provoquée, d'abord simple puis sous perfusion d'OL-DL, avec contrôles électro-encéphalographiques.

	25.4.63		26.4.63	
	Hyperammoniémie sans orotate		Hyperammoniémie avec perfusion d'OL-DL	
	<u>Am. veineuse</u>	<u>Am. artérielle</u>	<u>Am. veineuse</u>	<u>Am. artérielle</u>
Départ	96 gamma	130 gamma	98 gamma	145 gamma
	Absorption de 5 g d'acétate d'ammonium		Absorption de 5 g d'acétate d'ammonium et mise en place d'une perfusion d'un flacon d'OL-DL	
1/2 h après ...	130 gamma	320 gamma	210 gamma	270 gamma
1 h après	190 "	340 "	230 "	270 "
2 h après	230 "	164 "	140 "	140 "
3 h après	160 "	138 "	108 "	115 "

Conclusion

La flèche d'hyperammoniémie artérielle est moins importante sous OL-DL et l'ammoniémie veineuse comme artérielle revient plus rapidement à la normale sous OL-DL. En outre, les tracés E.E.G. qui montraient, lors de la flèche d'hyperammoniémie sans OL-DL, des perturbations du type phase 2 d'encéphalopathie deviennent subnormaux sous OL-DL.

OBSERVATION n° 3

Charge orale en acétate d'ammonium

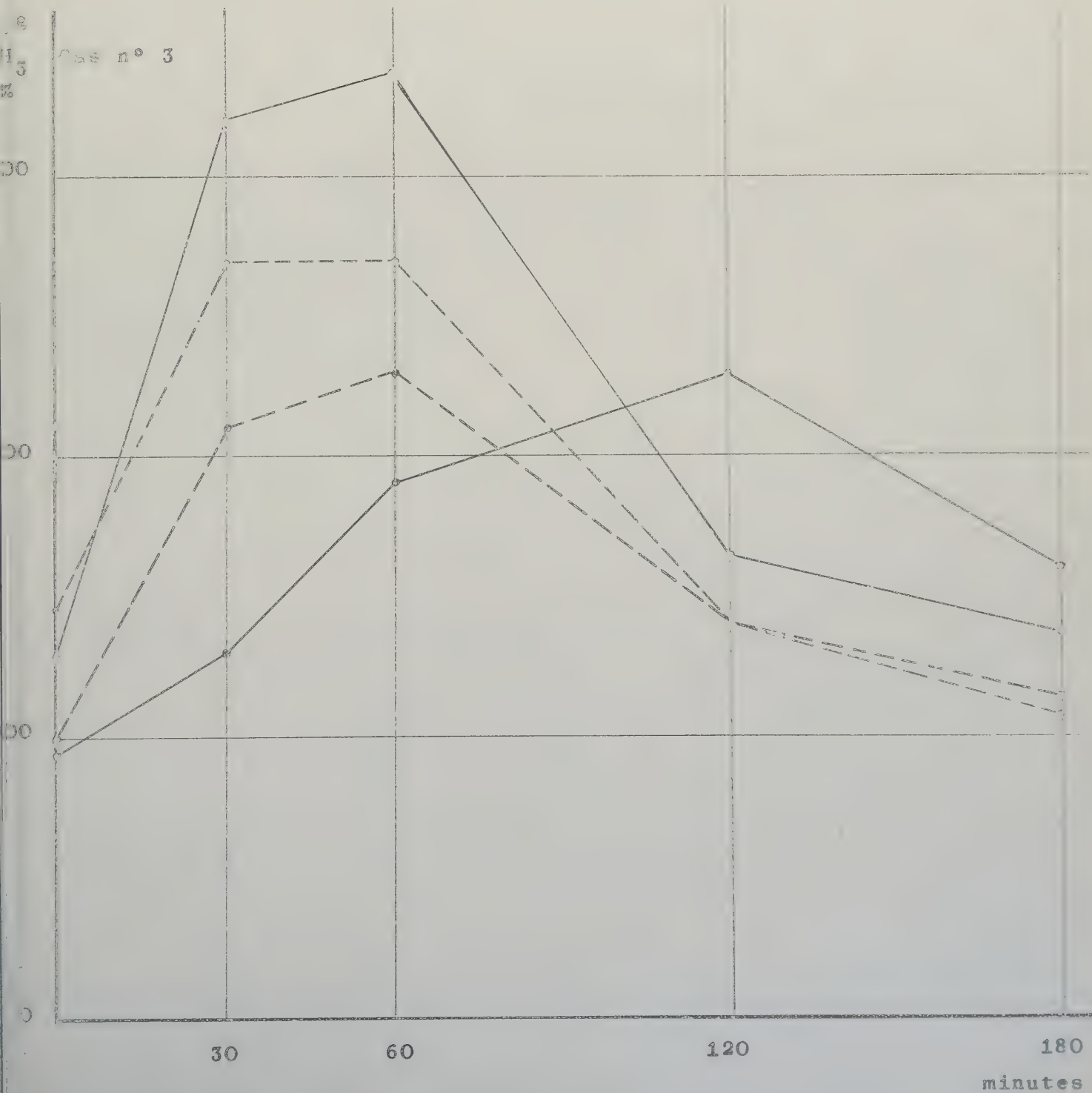
— A

— V

Charge orale en acétate d'ammonium + O. L.

- - - A

- - - V



Observation n° 4

Homme 57 ans

Cirrhose probable éthylique, ascite, gros foie, léger diabète.
Rupture de l'ombilic par distension ascitique.

Malade fatigué, obnubilé. Biologie nettement perturbée dans le sens cirrhotique.

Ammoniémie oscillant entre 90 et 160 gamma.

Départ	Le 2.5.63	Le 3.5.63
	Epreuve simple, sans OL-DL 90 gamma	Epreuve combinée avec OL-DL 109 gamma
	Absorption de 5 g d'acétate d'ammonium	Absorption de 5 g d'acétate d'ammonium et mise en place d'une perfusion d'un flacon d'OL-DL
1/2 h après	345 gamma	240 gamma
1 h après	230 "	410 "
2 h après	230 "	390 "
3 h après	150 "	230 "

Le lendemain, 4.5.63, l'ammoniémie à jeun est à 125 gamma. Une nouvelle perfusion d'un flacon d'OL-DL ne la change guère : 120 gamma.

Au point de vue E.E.G. :

- 1) Le premier jour, lors de l'épreuve simple sans OL-DL, on relève des anomalies évoquant une encéphalopathie porto-cave au stade IV et le malade est somnolent.
- 2) Le deuxième jour, lors de l'épreuve combinée avec OL-DL, on trouve une aggravation par rapport au tracé de la veille avec des anomalies paroxystiques généralisées (stade VI).
- 3) Le troisième jour, après perfusion simple, par rapport à la veille, le tracé est moins perturbé, tendant à se normaliser malgré des paroxysmes toujours nombreux.

Conclusion : échec en ce qui concerne le taux de l'ammoniémie ; légère amélioration du tracé après la deuxième perfusion d'OL-DL, le troisième jour de l'épreuve.

OBSERVATION n° 4

Charge orale en acétate d'ammonium

————

Charge orale en acétate d'ammonium + O. L.

4g

H₃

%

00

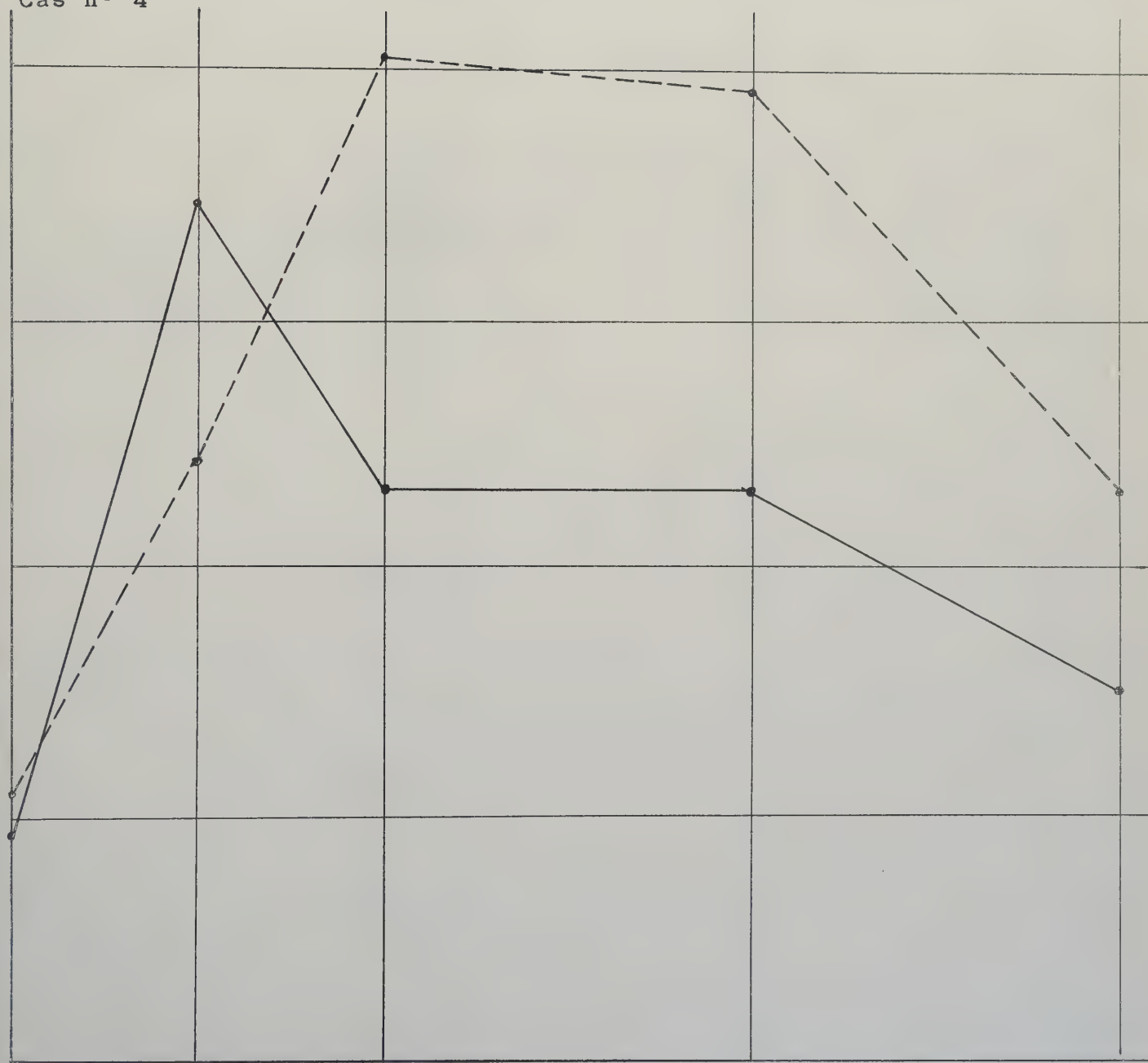
00

00

00

00

Cas n° 4



30

60

120

180

minutes

Observation n° 5

Homme 59 ans

Cirrhose éthylique atrophique. Hémorragies digestives répétées en rapport avec une hypertension portale. Biologie perturbée mais dissociée. Etat général assez bon.

En vue d'une éventuelle anastomose porto-cave chirurgicale, on pratique une hyperammoniémie provoquée sans, puis avec OL-DL.

Le 3.7.63

Epreuve simple sans OL-DL

Ammoniémie de départ : 92 gamma

Ingestion de 5 g d'acétate d'ammonium

Le 4.7.63

Epreuve combinée, avec OL-DL

Ammoniémie de départ : 150 gamma

Ingestion de 5 g d'ammonium et perfusion simultanée d'un flacon de 300 cc d'OL-DL

1/2 h après	140 gamma		230 gamma
1 h après	260 "		250 "
2 h après	248 "		160 "
3 h après	280 "		110 "
4 h après	130 "		dosage non fait.

La flèche d'hyperammoniémie étant semblable dans les 2 cas, sa réduction est plus rapide avec OL-DL que sans ce produit.

Charge orale en acétate d'ammonium

Charge orale en acétate d'ammonium + O. L. — — — —

OBSERVATION n° 5

Cas n° 5

NH₃

µg%

300

200

100

30

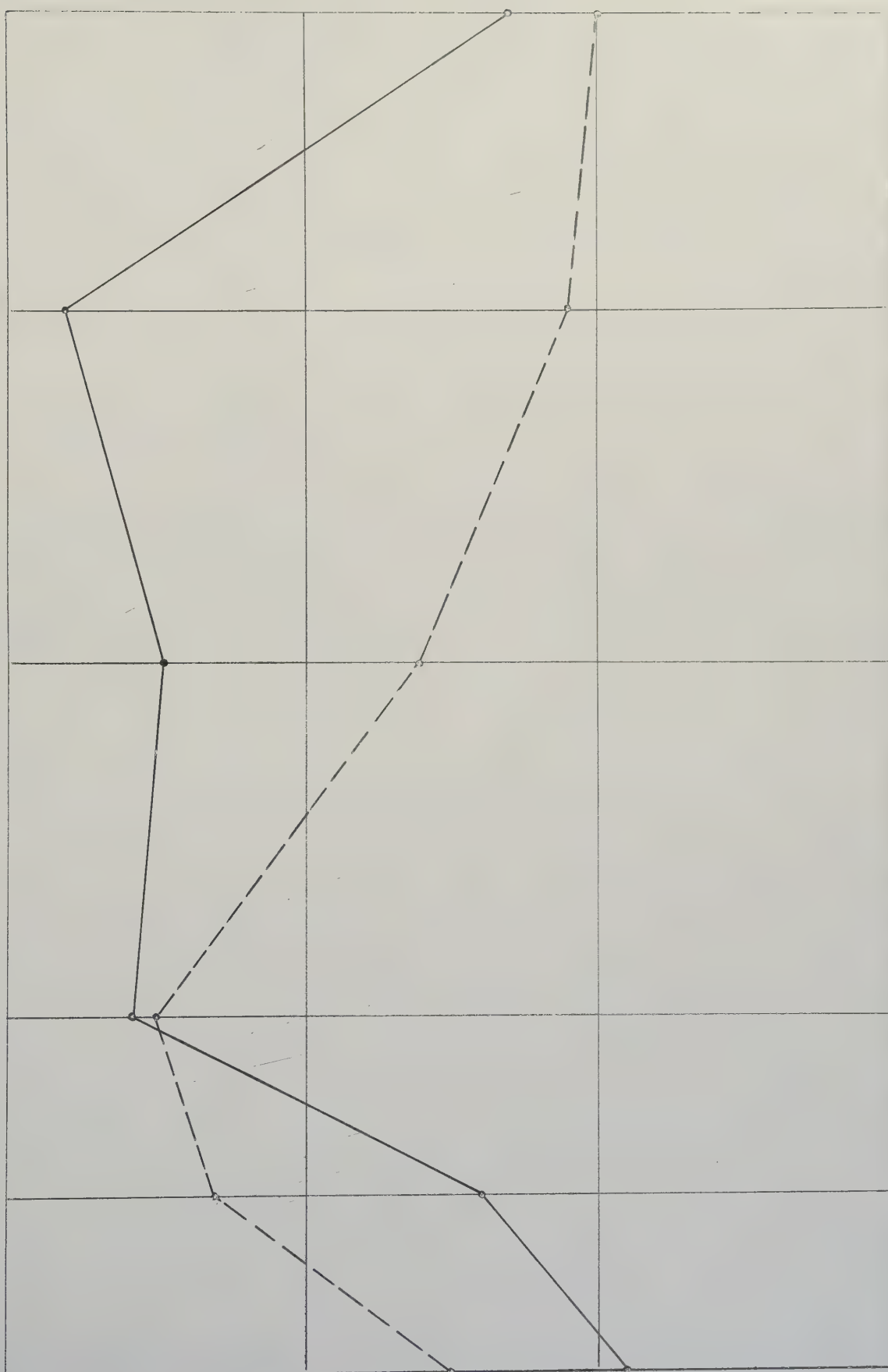
60

120

180

230

minutes



Observation n° 6

Homme 42 ans

Cirrhose hypertrophique à petits nodules ; étiologie éthylique très probable. Anastomose porto-cave effectuée fin 1961 pour des hémorragies digestives liées à des varices oesophagiennes.

L'ammoniémie accuse des fluctuations qui la portent jusqu'au chiffre de 150 gamma, sans troubles cliniques appréciables.

Les 7 et 8.10.62, épreuve d'hyperammoniémie provoquée par l'acétate d'ammonium sans et avec OL-DL et sous électro-encéphalographie continue

Résultats :

Le 7.10.62

Epreuve à l'acétate d'ammonium sans orotate

Ammoniémie de départ : 114 gamma

Absorption de 5 g d'acétate d'ammonium

1/2 h après	210 gamma
1 h après	320 "
2 h après	206 "
3 h après	174 "

Le 8.10.62

Epreuve à l'acétate d'ammonium sous OL-DL

Ammoniémie de départ : 110 gamma

Absorption d'acétate d'ammonium + perfusion d'OL-DL

1/2 h après	360 gamma
1 h après	180 gamma
2 h après	170 "
3 h après	87 "

Il résulte de cette épreuve que :

- 1) La flèche d'hyperammoniémie provoquée demeure comparable avec et sans OL-DL ;
- 2) La chute de l'ammoniémie est plus rapide et plus marquée, atteignant en fin d'épreuve un chiffre normal, sous OL-DL ;
- 3) Le tracé électro-encéphalographique est beaucoup moins riche en accidents paroxystiques lors de l'épreuve avec OL-DL.

OBSERVATION n° 6

Charge orale en acétate d'ammonium

Charge orale en acétate d'ammonium + O. L.

g

H₃

%

Cas n° 6

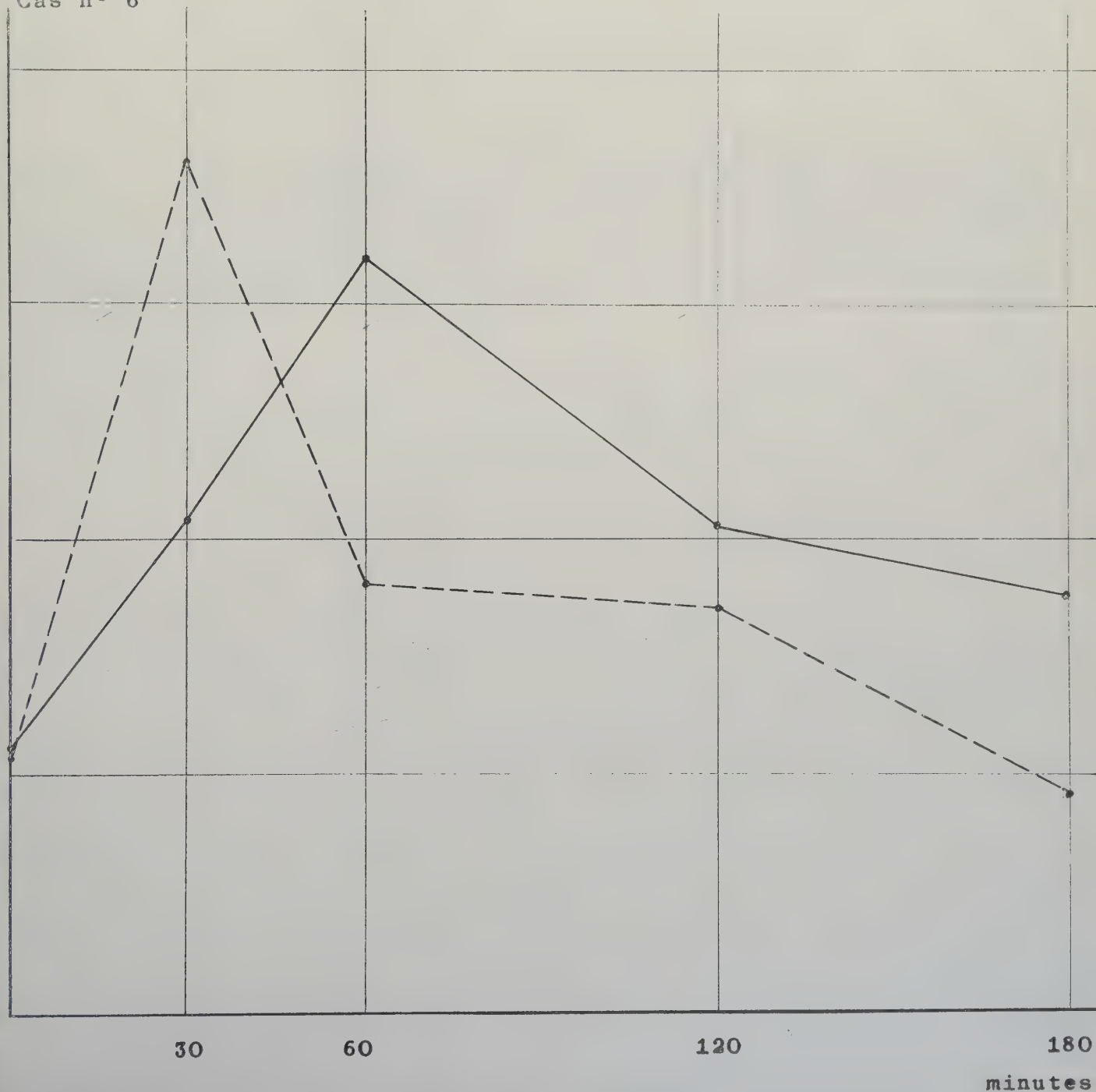
00

00

00

00

0



Observation n° 7

Homme 56 ans

Cirrhose éthylique, foie atropho-hypertrophique, subictère, absence d'ascite. Hémorragie répétées, en rapport avec une hypertension portale. Biologie perturbée à type de cirrhose. Ammoniémie oscillant autour de 100 gamma %.

Epreuve d'hyperammoniémie provoquée les 26 et 27.6.63

Le 26.6.63

Hyperammoniémie provoquée sans OL-DL

Ammoniémie de départ : 65 gamma

Ingestion de 5 g d'acétate d'ammonium

Le 27.6.63

Hyperammoniémie provoquée avec OL-DL

Ammoniémie de départ : 100 gamma

Ingestion de 5 g d'acétate d'ammonium + perfusion d'OL-DL : un flacon de 300 cc

1/2 h après ingestion	184 gamma		132 gamma
1 h après	"	210 "	312 "
2 h après	"	194 "	104 "
3 h après	"	103 "	104 "

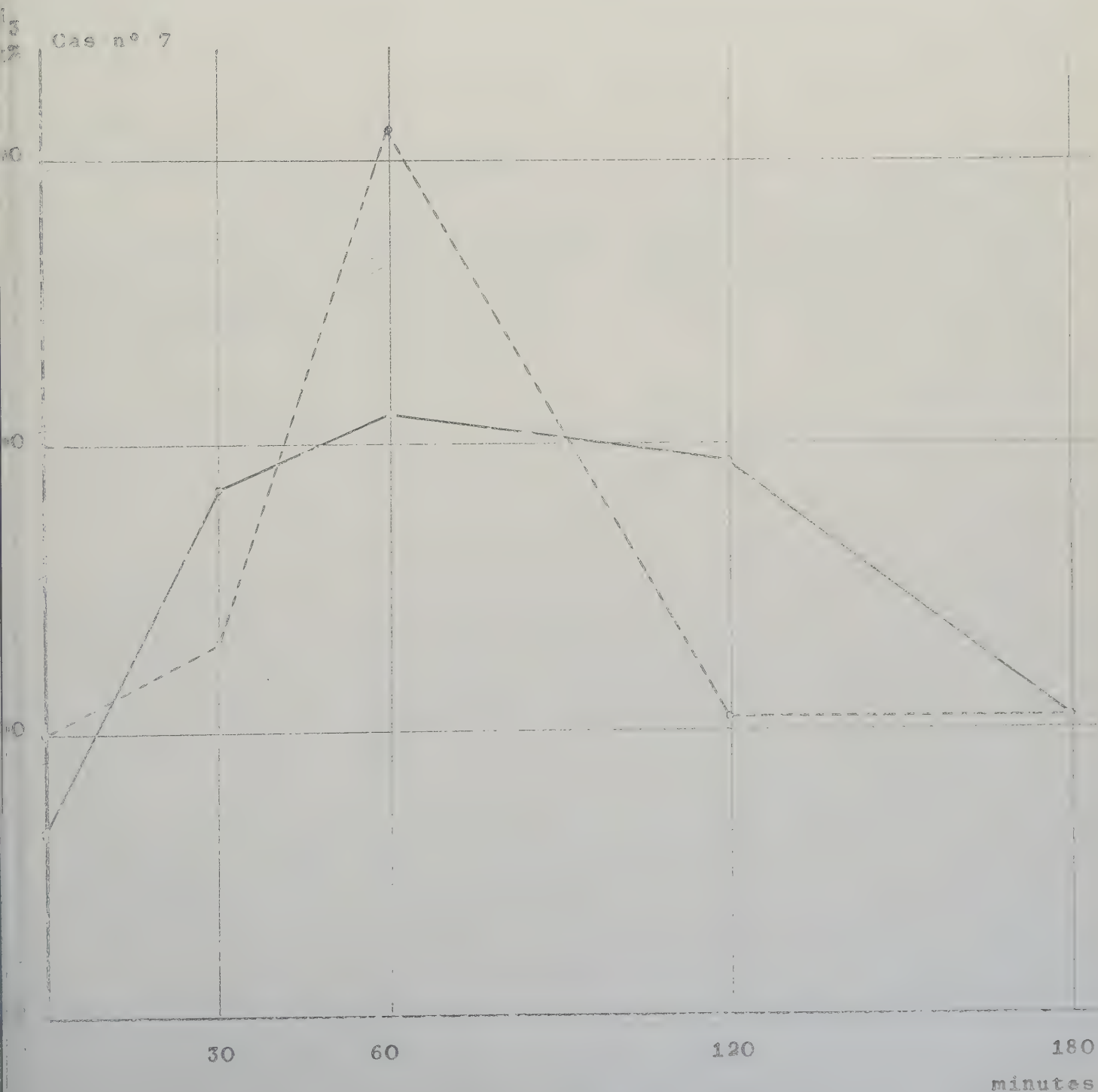
On note une réduction plus rapide, sous OL-DL, de la flèche d'hyperammoniémie.

OBSERVATION n° 7

Charge orale en acétate d'ammonium

Charge orale en acétate d'ammonium 400 mg

Cas n° 7



Observation n° 8

Homme 58 ans

Cirrhose éthylique hypertrophique. Hypertension portale, varices oesophagiennes et hémorragies digestives.

On pose l'indication d'une anastomose porto-cave, en vue de laquelle un bilan complet est entrepris et en particulier une hyperammoniémie provoquée.

Le 12.6.63

Epreuve sans OL-DL

Ammoniémie de départ : 70 gamma

Absorption de 5 g d'acétate d'ammonium

1/2 h après	142 gamma		140 gamma
1 h après	202 "		120 "
2 h après	70 "		84 "
3 h après	70 "		84 "

Le 13.6.63

Epreuve avec OL-DL

Ammoniémie de départ : 75 gamma

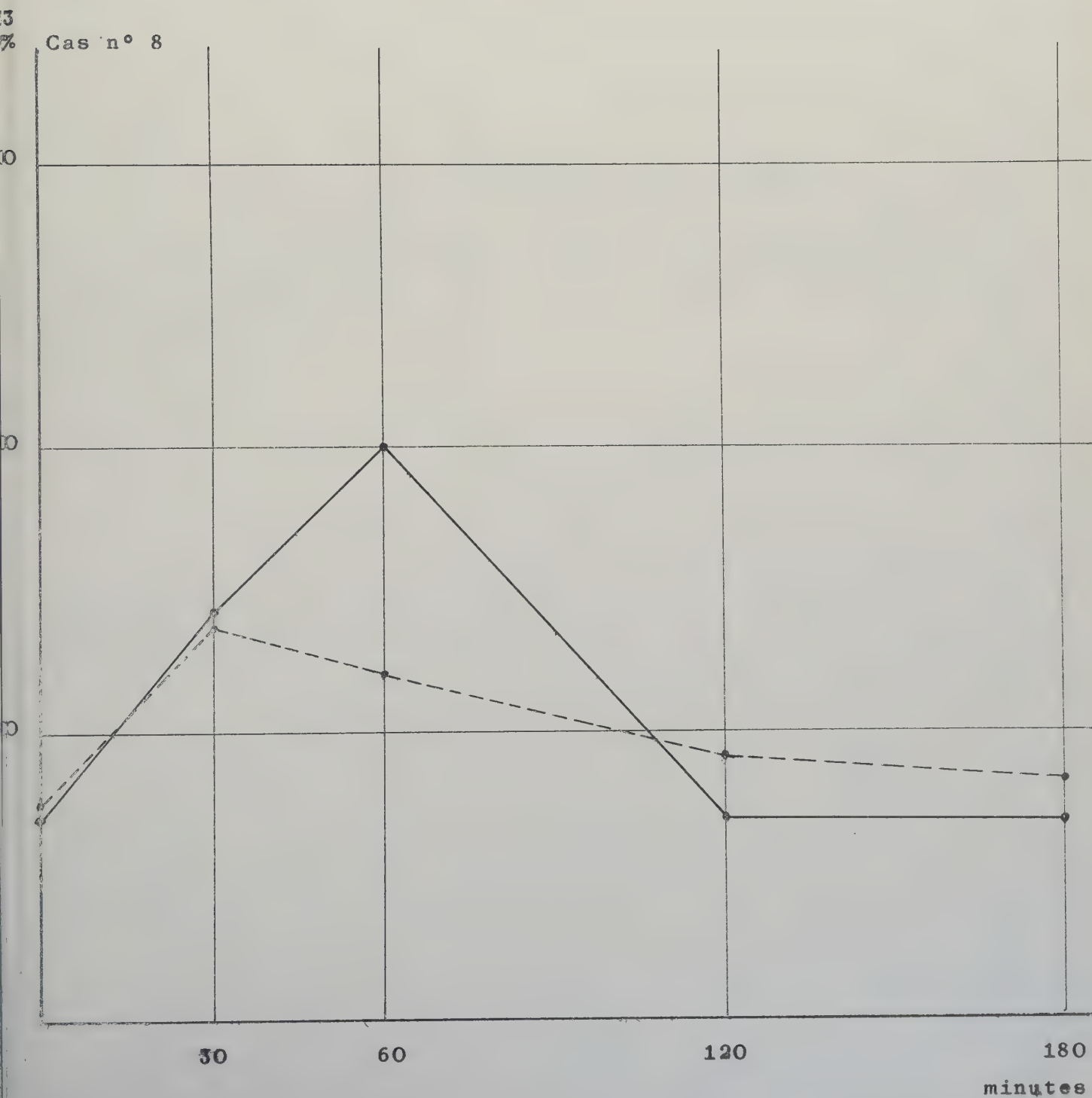
Absorption de 5 g d'acétate d'ammonium + perfusion d'un flacon d'OL-DL

La flèche d'hyperammoniémie est nettement moins importante sous couvert d'OL-DL.

OBSERVATION n° 8

Charge orale en acétate d'ammonium

, Charge orale en acétate d'ammonium + O. L.



CONCLUSION

L'action de l'orotate de lysine chez ces 8 malades a été :

- Très bonne chez 3 malades
- Bonne chez 4 malades
- Nulle chez 1 malade.

La flèche d'hyperammoniémie est :

- Soit abaissée
- Soit équivalente, mais le retour à la normale est plus rapide.

Au point de vue clinique, d'une manière générale, les malades se sentent mieux avec la protection par l'orotate de lysine.

Les résultats de l'étude électro-encéphalographique sont donnés dans un tableau comparatif. On peut dire rapidement qu'il y a toujours (sauf 1 cas) une amélioration souvent modérée des tracés sous orotate de lysine par rapport à ceux pratiqués la veille sans protection.

2ème Groupe

La technique a consisté à étudier l'ammoniémie veineuse avant et après une perfusion de 300 ml d'orotate de lysine.

Vingt-deux malades ont été étudiés par cette méthode. Dans deux cas, les ammoniémies n'ont pas été mesurées, et l'état clinique seul a été apprécié.

Observation n° 9

Homme 49 ans

Cirrhose éthylique à petit foie, sans ascite, datant de 3 à 4 ans. Épisodes confusionnels en septembre 1960. En novembre 1960, ammoniémie à 207 gamma %. Perturbations électro-encéphalographiques à type d'encéphalopathie porto-cave.

Essais de traitements successifs : néomycine, arginine, acide malique, combinés à des réajustements appropriés du régime alimentaire et de sa teneur en protides. Ces divers traitements ont eu des incidences limitées sur l'ammoniémie qu'ils ont fait baisser quelque peu, sans empêcher ses fluctuations.

Institution d'un traitement par l'OL-DL par voie intraveineuse, à la dose de 2 ampoules de 10 cc. Les variations de l'ammoniémie ont été du même ordre qu'avec les traitements précédents.

Le 26.10.62, alors que le malade a une ammoniémie à 250 gamma, perfusion de 300 cc d'OL-DL.

Une demi-heure après perfusion, chute de l'ammoniémie à 130 gamma et une heure après à 115 gamma.

Ultérieurement, à cinq reprises successives, le taux de l'ammoniémie a subi des baisses de même ordre après perfusion par orotate de lysine.

Trois fois l'hyperammoniémie allait de pair avec des manifestations neuro-psychiques (obnubilation, pouvant aller jusqu'au subcoma, flapping tremor), et la perfusion d'orotate de lysine a amené la disparition des troubles en même temps que la baisse de l'ammoniémie.

Il y a lieu de mentionner cependant que, durant des intervalles entre les jours de perfusion, l'ammoniémie a pu s'élever et entraîner des manifestations neuro-psychiques.

Observation n° 10

Homme 47 ans

Cirrhose éthylique, forme atrophique. Malade entré dans un état confusionnel, avec du tremblement, et des symptômes extra-pyramidaux.

Ammoniémie de départ : 300 gamma. Perfusion de 300 cc d'OL-DL. Une heure après la fin de la perfusion, ammoniémie à 130 gamma.

Amélioration de l'état neuro-psychique de ce malade qui aurait vraisemblablement présenté un coma sans l'intervention thérapeutique.

Observation n° 11

Homme 50 ans

Cirrhose éthylique, foie augmenté de volume. Le malade entre dans le service pour un début de décompensation traduite par des oedèmes des membres inférieurs et une ascite de petite abondance. L'état neuro-psychique est normal ; les investigations biologiques confirment la cirrhose, l'ammoniémie est à 130 gamma.

Une perfusion d'un flacon d'OL-DL amène, au bout d'une heure, une baisse de l'ammoniémie à 70 gamma.

Observation n° 12

Homme 60 ans

Malade admis d'urgence dans le coma : gros foie, ascite de moyenne abondance avec circulation collatérale. Il s'agit d'une cirrhose éthylique et on a la notion de poussées antérieures d'hyperammoniémie avec subcoma.

Perfusion de 300 cc d'OL-DL. Le lendemain matin, disparition du coma ; l'ammoniémie, non vérifié au départ, est à 96 gamma.

Observation n° 13

Homme 54 ans

Cirrhose éthylique, petit foie, varicesoesophagiennes, sans ascite. Tests biologiques perturbés, typiques d'une cirrhose. Assez bon état général ; néanmoins, ammoniémie augmentée, variant au cours d'examens successifs, de 120 à 200 gamma.

Perfusion d'un flacon à 300 cc d'OL-DL avec une ammoniémie de départ de 210 gamma. Une heure après la perfusion l'ammoniémie est à 92 gamma.

Observation n° 14

Homme 40 ans

Cirrhose hypertrophique à nodules petits et moyens ;
étiologie non établie ; appoint éthylique probable. Hémorragies
digestives par hypertension portale. Anastomose porto-cave terminée
latérale à la suite de laquelle on assiste à des ascensions inter-
mittentes du taux de l'ammoniémie. Le 6.11.62, l'ammoniémie s'éle-
vant à 230 gamma, on pratique une perfusion d'un flacon de 300 cc
d'OL-DL. Une heure après la fin de la perfusion, l'ammoniémie est
réduite à 80 gamma. Des tracés électro-encéphalographiques montrent
une légère amélioration des complexes à la fin de la perfusion.

47

Observation n° 15

Homme 50 ans

Ictère à évolution cirrhogène subaigüe. Décompensation oedémato-ascitique. Hospitalisation le 29 mai 1963 en état d'obnubilation avec désorientation flapping tremor, raideur extra-pyramidale. Ammoniémie à 160 gamma %. Perfusion d'un litre de sérum glucosé, arginine + corticothérapie, qui ne modifie en rien le tableau clinique.

Le lendemain, perfusion de 300 cc d'OL-DL qui entraîne une transformation de l'état du malade ; celui-ci passe une nuit calme, se lève le jour même, fait sa toilette, tient des propos cohérents, n'a plus ni flapping, ni raideur extra-pyramidale.

L'ammoniémie est à 100 gamma.

Observation n° 16

Homme 45 ans

Cirrhose d'étiologie indéterminée, à petit foie avec ascite et mélanodermie. Insuffisance hépatique sévère, mauvais état général, ammoniémie oscillant entre 180 et 250 gamma, avec flapping tremor, obnubilation intermittente et épisodes subcomateux

Perfusion de 300 cc d'OL-DL le 29.5.63

Avant perfusion : 186 gamma %

Après perfusion : 157 gamma %.

Résultat médiocre.

Observation n° 17

Homme 59 ans

Cirrhose éthylique ascitique, foie non palpable, insuffisance hépatique marquée. Etat général médiocre. L'ammoniémie oscille entre 170 et 250 gamma.

Epreuve à l'orotate le 29.5.63

Avant perfusion	:	160 gamma %
Après perfusion	:	100 gamma %.

Observation n° 18

Homme 60 ans

Cirrhose éthylique ascitique à petit foie, avec diabète léger. Biologie très perturbée, mauvais état général. Ammoniémie oscillant autour de 200 gamma.

Le 6 juin 1963, perfusion de 300 cc d'OL-DL. Ammoniémie de départ : 137 gamma. Une heure après la fin de la perfusion, l'ammoniémie est à 92 gamma.

Electro-encéphalogramme avant perfusion : tracé altéré montrant des signes de souffrance diffuse évoquant une encéphalopathie au stade III ou IV.

Après perfusion, tracé présentant les caractères morphologiques du précédent mais discrètement amélioré car le rythme de base est un peu plus rapide, les anomalies lentes moins nombreuses et la tendance au groupement en une dysrythmie lente permanente moins marquée.

Observation n° 19

Jeune homme de 21 ans

Cirrhose post-hépatique à gros nodules. Hémorragies digestives par hypertension portale ayant nécessité une anastomose porto-cave.

Hyperammoniémie persistante après l'intervention. Traitement : 1,50 g de néomycine. Aucune baisse de l'ammoniémie au bout de 8 jours.

On pratique alors une perfusion d'OL-DL et le chiffre de l'ammoniémie se trouve ramené de 207 à 96 gamma une heure après la perfusion.

Observation n° 20

Homme 63 ans

Cirrhose éthylique grave qui s'est avérée être, à l'autopsie, un adéno-cancer avec cirrhose.

Gros foie, ascite, diarrhée + subictère.

Entre dans le service en état de pré-coma, avec hémorragie digestive traduite par un mélène.

Perfusion d'OL-DL. L'ammoniémie n'est guère influencée par ce traitement, non plus qu'avec toutes les autres thérapeutiques, néomycine en particulier.

Une seule fois, l'ammoniémie a été réduite à 120 gamma, avec une amélioration clinique transitoire. Mais dans cette forme grave, aucun traitement n'a pu améliorer l'état du malade.

Observation n° 21

Homme 65 ans

Cirrhose éthylique. Epanchement pleuro-péritonéal tuberculeux. Traitement anti-tuberculeux. Amélioration.

Ultérieurement, deuxième hospitalisation, malade dans le coma avec hémiplégie gauche. L'ammoniémie est à 400 gamma. Le 20.3.63, perfusion d'un flacon de 300 cc d'OL-DL et, une heure après, l'ammoniémie est à 250 gamma. Le lendemain à 150 et le malade sort du coma et paraît amélioré. Toutefois d'importantes hémorragies surviennent dues à l'hypertension portale et le malade meurt le 24.3.63.

Observation n° 22

Femme 35 ans

Cirrhose éthylique à gros foie ; fond subictérique permanent avec poussées intermittentes.

Premier séjour en novembre 1962 ; l'ammoniémie étant à 125 gamma, une perfusion d'OL-DL ramène, au bout d'une heure, ce chiffre à 45 gamma.

Deuxième séjour en février 1963 ; la malade arrive en état de subcoma, avec un ictère foncé, une ascite et des oedèmes. En raison de la gravité de son état, on institue une corticothérapie et des antibiotiques. On y ajoute 3 perfusions hebdomadaires de 300 cc d'OL-DL. Malgré ce traitement, l'ammoniémie demeure élevée, aux alentours de 150 gamma.

Cependant l'état clinique s'améliore (assèchement de l'ascite, quasi-disparition de l'ictère) ainsi que le bilan biologique, avec en particulier accenseion du cholestérol total de 0,90 à 1,40.

Observation n° 23

Homme 51 ans

Cirrhose atrophique macro-nodulaire probable méta-ictérique. Opéré, à la suite d'une hémorragie digestive, d'une anastomose porto-cave en avril 1962.

Dans les suites, ictère, hyperammoniémie, insuffisance hépatique sévère. L'orotate de lysine est associé à d'autres traitements : corticothérapie, antibiotiques polyvalents et OL-DL : pendant un mois, 2 ampoules de 10 cc en injections intra-veineuse quotidiennes, puis en perfusions de un flacon de 300 cc trois fois par semaine.

Chiffres de l'ammoniémie :	1e 16.5.62	:	200 gamma	(début du traitement)
	1e 19.5.62	:	276	"
	1e 24.5.62	:	197	"
	1e 4.6.62	:	154	"
	1e 22.6.62	:	134	"

Le malade décède d'une suppuration sous-hépatique.

Mauvais résultat, mais le malade était à la phase terminale de sa maladie.

Observation n° 24

Homme 43 ans

Cirrhose à gros foie ; étiologie éthylique avec un antécédent éloigné d'ictère viral.

Ascite, manifestations neuro-psychiques.

Ammoniémie à 180 gamma à l'entrée.

Le 18.1.63, perfusion de 300 cc d'OL-DL alors que l'ammoniémie est à 150 gamma. On poursuit les perfusions d'OL-DL quatre jours de suite.

A sa sortie, le 28.1.63, l'ammoniémie est à 56 gamma %.

Observation n° 25

Femme 59 ans

Cirrhose vraisemblablement méla-ictérique, état général très altéré, ascite, insuffisance hépatique importante,

Ammoniémie variant de 100 à 150 gamma

Epreuve à l'OL-DL le 14.12.62 :

Avant perfusion : 100 gamma

Après perfusion d'un flacon de 300 cc d'OL-DL : 120 gamma

Observation n° 26

Homme 56 ans

Cirrhose éthylique atrophique, hypertension portale, varices oesophagiennes et hémorragies digestives à répétition forçant la main à une intervention.

Anastomose porto-cave chirurgicale effectuée le 22 Novembre 1962 chez un malade déjà en mauvais état.

Déclenchement d'un syndrome nerveux à type d'encéphalopathie porto-cave. L'ammoniémie est autour de 250 gamma %.

Perfusion d'un flacon de 300 cc d'OL-DL : au départ l'ammoniémie veineuse est à 220 gamma, l'artérielle à 220 gamma aussi. Après plusieurs perfusions, elles sont respectivement à 256 et 292 gamma.

Observation n° 27

Femme 56 ans

Cirrhose éthylique atropho-hypertrophique.

Hémorragies digestives à répétition en rapport avec une hypertension portale et des varices oesophagiennes.

L'état clinique et biologique le permettant, une splénectomie porto-cave chirurgicale est effectuée le 10 janvier 1964.

Le 12 janvier, symptômes d'encéphalopathie porto-cave. L'ammoniémie est à 290 gamma. On pratique une perfusion d'un flacon de 300 cc d'OL-DL.

Une heure après, le chiffre de l'ammoniémie n'est plus qu'à 160 gamma ; les jours suivants, il se maintient à 140 gamma et les symptômes nerveux sont en large régression. Malheureusement la malade décède au 10ème jour de l'intervention, d'embolie massive.

Observation n° 28

Femme 56 ans

Cirrhose du foie éthylique, atrophique.

Bilan biologique très perturbé. Etat général médiocre.
Anorexie complète.

Le 14 Janvier 1963, l'ammoniémie s'élevant à 190 gamma, on pratique une perfusion de 300 cc d'OL-DL dans 200 cc de sérum glucosé isotonique.

Une heure après la perfusion l'ammoniémie est à 95 gamma.

Observation n° 29

Jeune homme de 19 ans

Cirrhose post-hépatique. Petit foie à gros nodules, grosse rate. Hypertension portale, varices oesophagiennes et hémorragies digestives à répétition. Anastomose porto-cave termino-latérale.

Dans les suites opératoires, l'ammoniémie dosée systématiquement s'élève à 200 puis à 192 gamma %. Une heure après une perfusion d'OL-DL, elle n'est plus qu'à 70 gamma %.

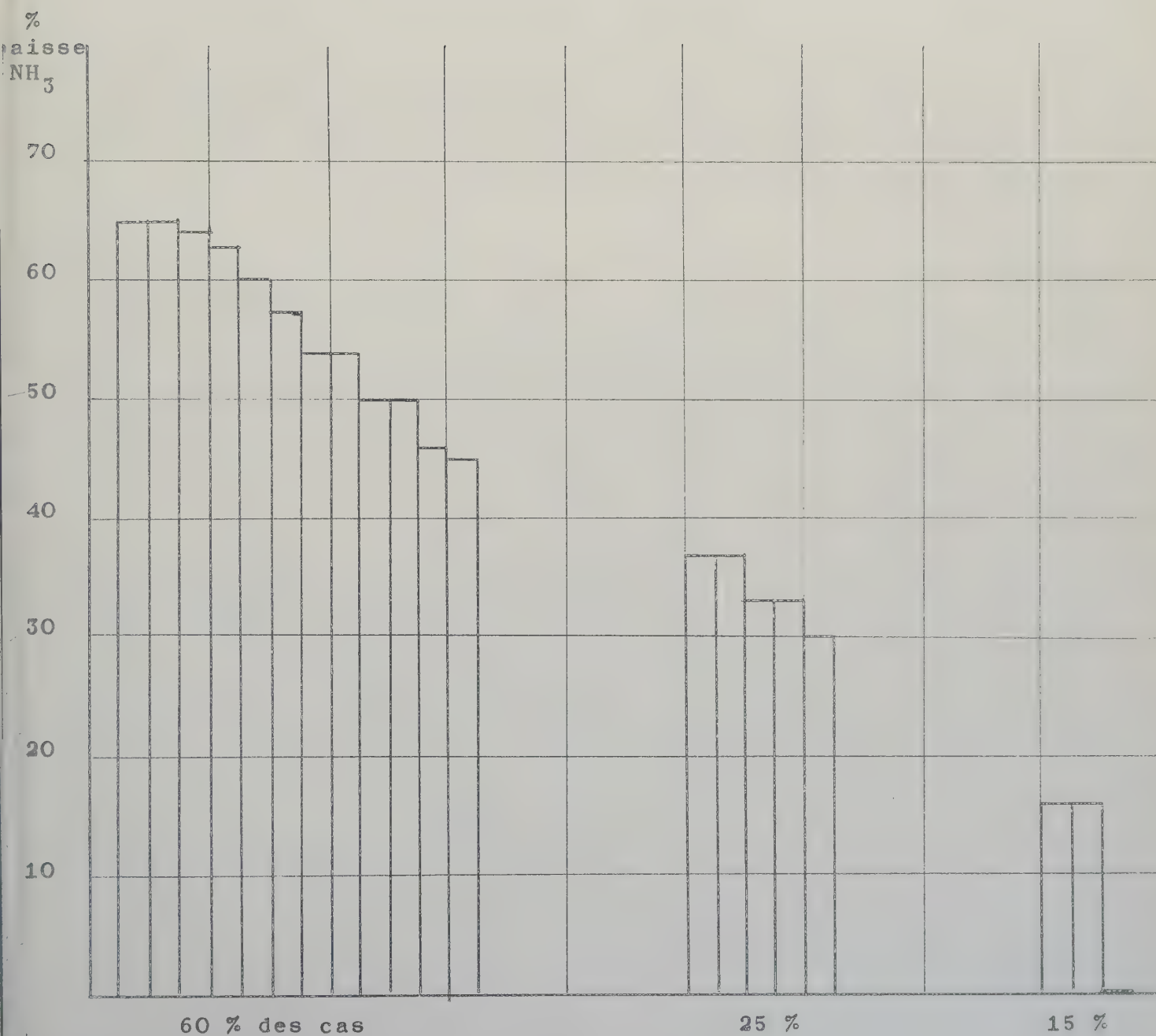
Observation n° 30

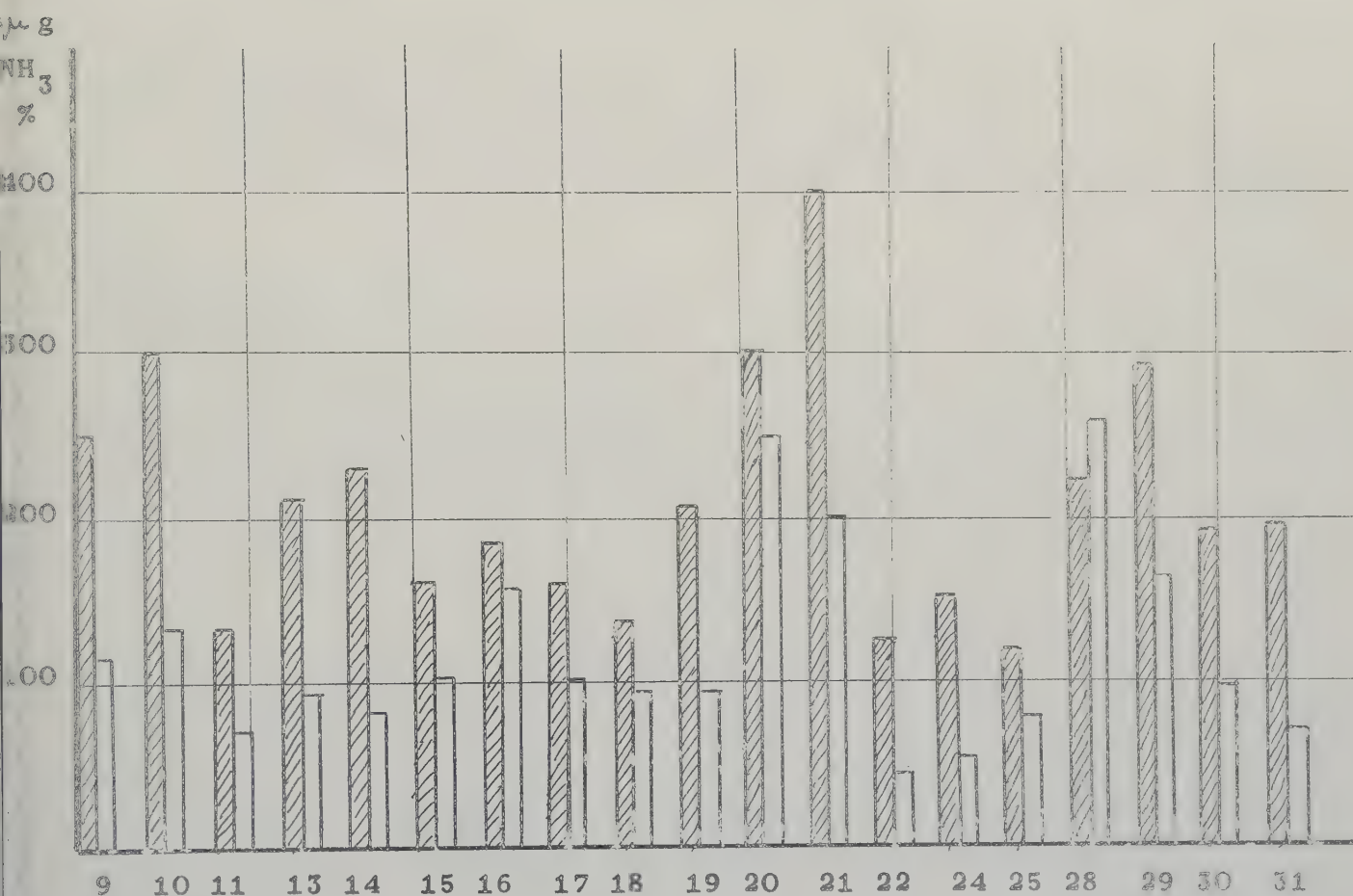
Femme 52 ans

Cirrhose éthylique hypertrophique, anascitique. Subictère. Etat de dénutrition, avec un bilan biologique assez perturbé. L'ammoniémie est à 180 gamma à l'entrée.

Le 10.6.63, perfusion d'un flacon de 300 cc d'OL-DL. L'ammoniémie de départ est à 178 gamma. Une heure après la perfusion d'OL-DL, elle est à 138 gamma.

BAISSE de l'AMMONIEMIE APRES OROTATE de LYSINE





 Ammoniémie avant orotate de lysine

 Ammoniémie après orotate de lysine

CONCLUSION

Chez ces 20 cirrhotiques, les résultats sont très remarquables, au point de vue ammoniémie :

- Excellents chez 12 malades (60 % des cas). La baisse de l'ammoniémie est comprise entre 65 % et 45 %.
- Satisfaisants chez 5 malades (25 % des cas). Baisse comprise entre 40 % et 30 %.
- Médiocre ou nuls chez 3 malades (15 %).

Une amélioration clinique en particulier de l'état psychique accompagne en général l'amélioration biologique.

Signalons enfin que l'orotate de lysine a toujours été bien supporté par les malades.

C - Discussion

A - Il importe de préciser que l'expérimentation clinique de l'orotate de lysine dans ces 30 cas d'hyperammoniémie cirrhotique spontanée ou provoquée, s'est limitée à l'hyperammoniémie dans la mesure où elle grévait, transitoirement ou durablement, l'évolution de la cirrhose. C'est seulement dans cette mesure que la cirrhose a été, momentanément ou pour un temps assez long, influencée dans un de ses aspects, d'ailleurs très important. L'évolution générale, mettant en jeu les autres aspects de la maladie (Hypertension portale, insuffisance hépatique en général) n'est pas envisagée dans ces 30 cas.

B - Comment peut-on essayer d'expliquer l'action de l'orotate de lysine sur les fonctions hépatiques, et en particulier sur l'ammoniémie ?

Nous étudierons les actions séparées de l'acide orotique et de la lysine.

I - Acide orotique

On peut envisager deux ordres d'actions qui peuvent expliquer la baisse de l'ammoniémie.

a) Action indirecte : l'acide orotique est un précurseur des bases pyrimidiques qui font partie des acides ribo et désoxyribonucléiques.

L'acide orotique n'est pas détruit par le foie et il est directement utilisable dans la synthèse des acides nucléiques. En effet, le foie synthétise les acides nucléiques non pas à partir de l'uridine et de la thymine, mais à partir de molécules plus petites et de l'acide orotique. Il s'incorpore donc mieux que les bases pyrimidiques elles-mêmes.

L'acide orotique sert aussi à la formation d'enzymes et coenzymes pyrimidiques comme la β -galactosidase et le coenzyme de la galactoisomérase (GORDONOFF et SCHNEEBERGER).

De plus, l'acide orotique favorise la formation de phospholipides. Signalons à ce propos, les expérimentations de HANDSCHUMASHER et Miss S. RAJALAKSHMI, qui aboutissent, par des doses importantes (1,5 grammes par kg de poids) d'acide orotique données à des rats, à une surcharge graisseuse du foie, réversible et curable par administration d'adénine.

On peut donc penser qu'il agit en stimulant les synthèses protéiques et nucléiques au niveau du foie et qu'il pourrait rétablir en partie les fonctions normales du parenchyme hépatique, en particulier celle de détoxication ammoniacale.

De plus, l'acide orotique, protège le foie contre diverses intoxications et contre un régime cirrhogène chez le rat (GORDONOFF et SCHNEEBERGER).

- b) Action directe : REICHARD en 1952, en démontrant que l'acide orotique est un intermédiaire dans la synthèse des bases pyrimidiques, étudie aussi l'incorporation de chlorure d'ammonium marqué à l'azote lourd dans des coupes de foie en régénération.

Il fait incuber les coupes de foie avec NH_4Cl et de l'acide orotique non marqué pendant 8 heures. A la fin de l'incubation, l'acide orotique a été réisolé du milieu par chromatographie d'échange ionique.

Le fait le plus important est le haut marquage isotopique de l'acide orotique isolé du milieu à la fin de l'incubation.

La grande quantité d'azote lourd retrouvé dans l'acide orotique démontre que, dans ce système, de l'acide orotique nouveau a été synthétisé à partir d'ammoniac, car il est retrouvé un excès d'acide par rapport à la quantité introduite au départ dans le milieu.

C'est l'azote en position I de l'acide orotique qui est d'origine ammoniacale.

Ceci confirme les travaux de BARNES et SCHOENHEIMER (1943) qui constatent que, chez le rat et le pigeon, l'azote ammoniacal est rapidement incorporé dans les bases pyrimidiques des acides nucléiques des organes internes, en particulier du foie.

- c) Il semble que l'on puisse aussi envisager une action directe de l'acide orotique au niveau du cerveau, ce qui pourrait expliquer l'action bénéfique constatée de ce produit sur l'état neuro-psychique des malades. L'observation n° 10 illustrerait parfaitement cette hypothèse.

- GEIGER et YAMASAKI en 1956 montrent que des petites quantités de cytidine et d'uridine ajoutées au liquide de perfusion maintiennent en survie prolongée des cerveaux de chats in vitro. Ils concluent que l'addition de ces deux produits est aussi efficace que l'inclusion d'un foie dans le circuit de perfusion. On pourrait donc appliquer ces résultats à l'acide orotique puisqu'il est précurseur biologique de la cytidine et de l'uridine.
- Cependant, en 1961, SHAFER et ISSELBACHER essayant d'appliquer les résultats de GEIGER et YAMASAKI à la clinique humaine, montrent l'inefficacité totale de ces produits chez des cirrhotiques.

Cette conclusion, néanmoins, peut ne pas s'appliquer à l'acide orotique. Nous avons vu, en effet, qu'il s'incorporait mieux que les bases pyrimidiques elles-mêmes dans les synthèses nucléiques en général. L'acide orotique pourrait donc avoir une action de régénération au niveau des cellules cérébrales lésées par le coma, alors que la cytidine et l'uridine ne peuvent pas avoir cette action.

II - La lysine

La lysine est un acide aminé essentiel. C'est une base hexonique, un des constituants des protamines, des histones nucléiques.

Elle est désaminable par le foie et son catabolisme aboutit à l'acide α -céto-glutarique (POLONOVSKI). On peut donc admettre qu'elle agit dans les processus de transamination.

Quelles sont ses propriétés biologiques ?

- Elle active la croissance des tissus jeunes, cultures de tissus, fibroblastes.
- La lysine est activée par l'acide orotique. Les amino-acides au cours de la synthèse protéique sont activés en un complexe sous l'influence couplée d'un enzyme et de l'A.T.P. (HOAGLAND). Plus précisément, il a été démontré que l'acide cytidylique triphosphorique, qui dérive de l'acide orotique, active la lysine.

PRODUITS UTILISES POUR LE TRAITEMENT DE L'HYPERAMMONIEMIE

	<u>NEOMYCINE</u>	<u>ARGININE</u>	<u>ARGININE</u> <u>ACIDE MALIQUE</u>	<u>OROTATE</u> <u>DE LYSINE</u>
<u>NIVEAU d'ACTION</u>	Ammoniogénèse bactérienne intestinale	Stimulation de l'uréogénèse hépatique	Stimulation de l'uréogénèse et du cycle critique de KREBS	- Stimulation de la synthèse mitochondriale et enzymatique - Fixation de NH_3
<u>DOSES MOYENNES</u>	8 à 12 grammes per os	25 à 50 grammes en perfusion de 500 ml	10 grammes d'arginine 12 grammes d'acide malique dans 500 ml.	9 grammes dans 500 ml
<u>AVANTAGES</u>	- Voie buccale - Action particulière	- Action rapide - Atoxique	- Action rapide - Atoxique	- Action rapide - Bonne tolérance - Pas d'action secondaire - Pas d'élévation de l'urée
<u>INCONVENIENTS</u>	- Prix élevé - Action lente - Certaines intolérances.	- Perfusion - Augmentation de l'urée	- Perfusion - Présence de sodium	- Perfusion
<u>RESULTATS</u>	Bons Action relativement prolongée	Très controversés - 40 % de succès - ou nuls	Bons mais transitoires ; - 50 % de succès	Très bons mais souvent transitoires ; - 60 % de succès.

CONCLUSION

Si l'on compare les actions des différents produits utilisés dans le traitement de l'hyperammoniémie des cirrhoses, l'orotate de lysine semble un des plus efficaces, puisque une seule perfusion contenant 9 grammes de produit entraîne une baisse de l'ammoniémie dans 85 % des cas. Elle est rapide et spectaculaire dans 60 % des cas. (Voir Tableau).

Signalons de plus la bonne tolérance par les malades et l'absence d'actions secondaires néfastes.

Néanmoins, l'orotate de lysine ne peut être administré par voie endo-veineuse et les résultats, comme ceux des autres produits, sont souvent transitoires.

Nous avons vu que la physio-pathologie du coma hépatique n'était pas complètement élucidée et que le rôle de l'ammoniac tout en étant primordial, n'est pas unique dans la genèse de l'encéphalopathie. Donc, un traitement antiammoniacal (et en particulier l'orotate de lysine) sera insuffisant et comportera un certain nombre d'échecs.

Cependant dans les suites d'anastomoses porto-caves chirurgicales et dans les hyperammoniémies chroniques des cirrhoses, l'orotate de lysine est voué à un avenir certain et peut rendre les plus grands services.

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - BAERTL M., SANCETTA S.M., GABUZDA G.S.
 Relation of acute potassium depletion to renal ammonium metabolism in patients with cirrhosis
 J. Clin. Invest. - May 1963 - 42 - Nr 5 - P. 696.

- 2 - BARNES Jr. F.W., R. SCHOENHEIMER
 On the biological synthesis of purines and pyrimidines
 J. Biol.Chem. - 1943 - 151 - p. 123-136.

- 3 - BENHAMOU J.P., LENNE C., FAUVERT R.
 L'encéphalopathie hépatique
 Revue Internationale d'Hépatologie - 1961 - II - p. 207-244.

- 4 - BENHAMOU J.P., LENNE C., CLOCHE R., FAUVERT R.
 L'encéphalopathie des cirrhoses
 Sem. Hop. Paris - 1960 - 36 - p. 1707-1718.

- 5 - BESSMAN S.P., BESSMAN A.N.
 The cerebral and peripheral uptake of ammonia in liver disease with an hypothesis for the mechanism of hepatic coma
 J. clin. Invest - 1955 - 34 - p. 622-628.

- 6 - BESSMAN S.P., BRADLEY J.E.
 Uptake of ammonia by muscle. Its implication in ammoniogenic coma.
 New Engl. J. Med. - 1955 - 253 - p. 1143-1147.

- 7 - BHAGEERUTTY J.
 Thèse de Paris 1959 - N° 111

- 8 - BRETTE R., TISSOT A., GRANDMOTTET P., FRANCOIS B.
 Premiers résultats d'une tentative de traitement de coma hépatique par l'association arginine-acide malique
 Thérapie 1961 - 16 - p. 965.

- 9 - CACHIN M.
L'encéphalopathie porto-cave
Presse Médicale - 1959 - 67 - P. 1031-1034.
- 10 - CACHIN M.
Bases physio-pathologiques du traitement du coma hépatique
Pathologie et Biologie - Mars 1962 - 10 - P. 473-480.
- 11 - CACHIN M.
Le traitement de la grande insuffisance hépatique par l'association acide malique-arginine
Sem. Hop. - Juillet 1961 - p. 2200.
- 12 - CACHIN M.
Le traitement de la grande insuffisante hépatique par l'association de acide malique-arginine
Presse Médicale 1961 - 69 - p. 1473-1475.
- 13 - CACHIN M.
Traitement du coma hépatique
La Clinique - Janvier 1961 - 555 - p. 13 à 20.
- 14 - CACHIN M., GIRARD M., LEVY C., JARREAU F.
Etude de l'ammoniémie dans 42 cas de coma hépatique
Bull. Mem. Soc. Méd. Hop. Paris 1960 - 76 - p. 157-165.
- 15 - DASTUR D.K.
Hepatic coma. Review and Appraisal of physiological and biochemical mechanism
Arch. Inter. Med. 1961 - 108 - p. 136-155.
- 16 - DAWSON A.M., Mc LAREN J., SHERLOCK S.
Neomycin in the treatment of hepatic coma
The lancet Dec. 1957 - 7008 - II - p. 1263-1268.

- 17 - DE GROOTE
Liver and brain
Postgraduate Med. J. 1963 - 39 - p. 224.
- 18 - DEMEULENAERE L.
Etude clinique du traitement de certaines hépatopathies par le sel potassique de l'acide orotique
Bruxelles Médical - Juillet 1961 - p. 1045-1054.
- 19 - DE SHEPPER
Les acides α -cétoniques sanguins. Etude clinique et expérimentale en pathologie hépatique
Rev. Franç. Et. Clin. Biol. 1958 - 3 - p. 211-221.
- 20 - DIENSTAG C.
Sur un syndrome ictère obstructif - gros foie stéatosique
Thèse Paris 1962.
- 21 - DU RUISSEAU J., GREENSTEIN J., WINITZ M., BIRNBAUM S.
Studies on the metabolism of amino-acids and related compounds "in vivo"
Arch. Biochem. 1957 - 68 - p. 161-171.
- 22 - EISEMAN B., BAKEWELL W., CLARCK G.
Ammonia metabolism and glutamate therapy in hepatic coma
Amer. J. Med. 1956 - 20 - p. 890
- 23 - ELLIS D.S.
Cirrhosis of liver. Modern Management
The Medical Clinics of North America - Septembre 1962 - 46 - 5 - p. 1289-1300.
- 24 - FAZEKAS J., TICKTIN H., EHRLANSTRAUT W., ALMAN R.
Cerebral Metabolism in hepatic insufficiency
Amer. J. Med. 1956 - 21 - p. 843.

25 - FISCHER C.H., FALON W.W.

Blood ammonia levels in hepatic cirrhosis. Their control by the oral administration of neomycin.

New Engl. J. Med. 1957 - 256 - p. 1030-1035.

26 - GEIGER A., YAMASAKI S.

Cytidine and uridine requirement of the brain

J. Neurochem. 1956 - I - p. 93-97.

27 - GILON E., SZEINBERG A., BODOYNI E.

Glutamine estimation in cerebrospinal fluid in cases of liver cirrhosis and hepatic coma

J. Lab. Clin. Med. - 1959 - 53 - p. 714-719.

28 - GORDONOFF T., SCHNEEBERGER E.W.

Orot säure und leber zirrrose

Int. Z. Vitaminforsch 1959 - 30 - p. 206-209.

29 - GREENSTEIN J., WINITZ M., GULLINO P.

The prevention of ammonia toxicity by arginine and related compounds

Arch. Biochem. Biophys. 1956 - 64 - p. 342.

30 - GRIVAUX M.

Indications et résultats du chlorhydrate de L. arginine en pathologie hépatique et cardiaque

Sem. Hop. Paris - 1961 - 37 - p. 3055.

31 - GROS F., SHIRO NAONO

Effets d'un analogue de base nucléique sur la biosynthèse de protéines bactériennes. Changements de la composition globale des protéines.

Compte-rendus des séances de l'Académie des Sciences - T. 250 - pages 3527-3529. Séance du 23 Mai 1960.

- 32 - HOAGLAND M. B.
Acides nucléiques et protéines
Scientific Amer. Décembre 1959.
- 33 - LABOFIT H., WEBER B., JOUANY J., NIAUSSAT P., BARON C.
Le métabolisme de l'ammoniac et ses perturbations. Importance
thérapeutique de l'acide aspartique
Presse Méd. 1958 - 66 - p. 2125-2128.
- 34 - LAWRENCE W., VANAMEE P., POPPEL J., RANDALL H.
Effectiveness of treatment of severe ammonia toxicity
S.G.O. 1959 - 019 - p. 139-144.
- 35 - LIBER C., LEFFEVRE A.
L'ammoniaque et le métabolisme intermédiaire au cours du coma
hépatique
Acta Clinica Belg. 1958 - 13 - p. 328-355.
- 36 - Mc DERMOTT Jr. W.V.
The role of ammonia intoxication in hepatic coma
Bull. of the New-York Academy of Medicine - Juin 1958 - 34 - 6.
- 37 - MAGRENAT P., FASEL S.
Le traitement médicamenteux de l'hyperammoniémie du cirrho-
tique
Helvetica Medica Acta - Décembre 1962 - 29 - n° 5/6.
- 38 - MUNOZ MONTEAVARO C.
Current treatment of hepatic coma
J. Dig. Dis. - Septembre 1961 - 6 - n° 9 - p. 873-886.
- 39 - NAJARIAN J.S., HARPER H.A.
Etiology and treatment of ammonia intoxication associated
with disease of the liver
S.G.O. Mai 1958 - 106 (5) - p. 577-585.

- 40 - NAJARIAN J.S., HARPER H.A.
Clinical study of the effect of arginine on blood ammonia
Amer. J. Med. 1956 - 21 - p. 832-842.
- 41 - NORCROSS J.W.
The management of hepatic coma
Med. Clinics of North Americ. - Septembre 1962 - 46 - n° 5 -
p. 1313-1321.
- 42 - NORDMANN R.
Bases biochimiques de l'action de l'acide malique-arginine
au cours de l'insuffisance hépatique
R.M.F. XXXVI - 6 - 1961 - p. 303-310.
- 43 - PEQUIGNOT G. - CAROLI J.
Expérimentation de l'action de l'arginine sur les cirrhoses
avec hyperammoniémie
Résultats non publiés.
- 44 - POLONOVSKI M.
Biochimie Médicale - 6ème édition.
- 45 - RAJALAKSHMIS, SARMA D.S.R., SARMA P.S.
Effects of orotic acid on pyridine nucleotides and cholesterol
biosynthesis
Indian J. Exper. Biol. - 1963 - I (2) - p. 63-66.
- 46 - REICHARD P.
The function of orotic acid in the biogenesis of pyrimidines
in slices from regenerating liver
J. Biol. Chem. 1952 - 197 - p. 391.
- 47 - REYNOLDS T., REDEKER A., DAVIS P.
A controled study of the effects of L. arginine on hepatic
encephalopathy
Amer. J. Med. - 1958 - 25 - p. 259-367.

- 48 - SCHWARZMANN V., BERTHAUX N.

Hyperammoniémie provoquée par la glutamine chez les cirrhotiques. Origine rénale de cette hyperammoniémie

Rev. Française d'Etudes Clin. et Biol. 1962 - n° 5 - Vol 7 - p. 539-542.

- 49 - SHAFFER W., ISSELBACHER K.

Uridine metabolism in chronic liver disease

Gastroenterology 1961 - 40 - p. 782-785.

- 50 - STAHL J., BOCKEL R., IMLER M.

Ammoniaque et coma hépatique

Rev. Méd. Suisse Romande - Novembre 1961 - 81 - p. 729-763.

- 51 - STAHL J.

Studies of the blood ammonia in liver disease, its diagnostic, pronostic and therapeutic significance

Annals of Int. Med. - Janvier 1963 - n° 1 - 58.

- 52 - SUMMERSKIL W., WOLFE J., DAVIDSON C.

The metabolism of ammonia and α -keto-acids in liver disease and hepatic coma

J. Clin. Invest 1957 - 36 - p. 361.

- 53 - TOBE B.A.

Use of L. arginine, L. glutamate in the therapy of acute hepatic encephalopathy

Canad. Med. Ass. J. - 1961 - 85 - p. 592.

- 54 - WARREN K., NATHAN D.

The passage of ammonia across the blood-brain barrier and its relation to blood pH

J. Clin. Invest. - 1958 - 37 - p. 1724-1728

55 - WARREN K.

The differential toxicity of ammonium salts
J. Clin. Invest. 1958 - 37 - p. 497.

56 - Etat de recherche sur l'orotate de lysine.
Non publié.

